

# EVOLUTION ET THERAPEUTIQUE ACTUELLES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

(A propos de 82 observations personnelles)

Travail de la Clinique Médicale A  
(Professeur R. FROMENT)

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON  
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 FÉVRIER 1955  
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**THIVOLET Jean**

Interne Lauréat des Hôpitaux de Lyon  
Diplômé d'Hématologie et de Sérologie

Né le 4 Février 1926 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS  
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



ÉVOLUTION ET THÉRAPEUTIQUE ACTUELLES  
DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

(A PROPOS DE 82 OBSERVATIONS PERSONNELLES)

---

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

|                      |               |
|----------------------|---------------|
| Doyen Honoraire..... | MM. J. LEPINE |
| Doyen .....          | HERMANN       |
| Assesseur .....      | GATE          |

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAYY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

## PROFESSEURS

|                                                          |                         |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Clinique médicale A.....                                 | MM. FROMENT             |
| Clinique médicale B.....                                 | P. RAYVAULT             |
| Clinique chirurgicale A.....                             | SANTY                   |
| Clinique chirurgicale B.....                             | WERTHEIMER              |
| Clinique ophtalmologique.....                            | BONNET                  |
| Clinique oto-rhino-laryngologique.....                   | MAYOUX                  |
| Clinique urologique.....                                 | CIBERT                  |
| Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....           | DUFOURT                 |
| Clinique dermatologique et syphiligraphique.....         | GATE                    |
| Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....     | DECHAUME                |
| Clinique des maladies infectieuses et bactériologie..... | SEDALLIAN               |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....       | GUILLEMINET             |
| Clinique gynécologique.....                              | POLLOSSON               |
| Clinique obstétricale et Accouchements.....              | PIGEAUD                 |
| Clinique stomatologique.....                             | DUCLOS                  |
| Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....  | BERNHEIM                |
| Pharmacie et Pharmacologie.....                          | X...                    |
| Physiologie.....                                         | HERMANN                 |
| Anatomie pathologique.....                               | J.-F. MARTIN            |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....   | PONTHUS dét. à Beyrouth |
| Médecine du Travail.....                                 | BOURRET                 |
| Parasitologie et Pathologie exotique.....                | GARIN                   |
| Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....  | ROCHET                  |
| Chimie organique et Toxicologie.....                     | CHAMBON                 |
| Pathologie générale et expérimentale.....                | JOSSERAND               |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....            | DELORE                  |
| Anatomie.....                                            | GABRIELLE               |
| Pathologie interne.....                                  | CROIZAT                 |
| Chimie biologique et médicale.....                       | ENSELME                 |
| Pathologie chirurgicale.....                             | MALLET-GUY              |
| Histologie.....                                          | NOEL                    |
| Pharmacie galénique et matière médicale.....             | REVOL                   |
| Médecine légale et déontologie.....                      | X...                    |
| Thérapeutique.....                                       | LEVRAT                  |
| Hygiène.....                                             | SOHIER                  |
| Biologie médicale.....                                   | JOURDAN                 |
| Propédeutique chirurgicale.....                          | BERTRAND.               |
| Botanique et cryptogemie.....                            | NETIEN                  |
| Pharmacie analytique pharmaceutique.....                 | BADINAND.               |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| Obstétrique .....               | MM. BANSSILLON |
| Pharmacie et Pharmacologie..... | DREYON         |
| Physique biologique.....        | BERGER         |

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

|                     |             |                         |                |
|---------------------|-------------|-------------------------|----------------|
| Parasitologie ..... | MM. COUDERT | Bactériologie .....     | MM. A. BERTOYE |
| Parasitologie ..... | ROMAN       | Physiologie .....       | CHATONNET      |
| Histologie .....    | X...        | Physiologie .....       | CIER           |
|                     |             | Biochimie médicale..... | R. CREYSEL     |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                            |            |                           |             |     |
|----------------------------|------------|---------------------------|-------------|-----|
| MM.                        |            | AGRÉGÉS EN EXERCICE       |             | MM. |
| Pathologie médicale.....   | BRUN       | Anatomie pathologique..   | A. GUICHARD |     |
| Pathologie médicale.....   | M. GIRARD  | Anatomie .....            | M. LATARJET |     |
| Pathologie médicale.....   | P. GIRARD  | Neuro-chirurgie .....     | LECUIRE     |     |
| Pathologie médicale.....   | JEUNE      | Oto-rhino-laryngologie .. | X...        |     |
| Pathologie médicale.....   | VACHON     | Ophtalmologie .....       | PAUFIQUE    |     |
| Pathologie médicale.....   | GALY       | Urologie .....            | PERRIN      |     |
| Pathologie médicale.....   | GONIN      | Dermato-syphiligraphie .. | THIERS      |     |
| Pathologie chirurgicale .. | BERARD     | Médecine légale.....      | ROCHE       |     |
| Pathologie chirurgicale .. | DARGENT    |                           |             |     |
| Pathologie chirurgicale .. | DESJACQUES |                           |             |     |
| Pathologie chirurgicale .. | LABRY      |                           |             |     |
| Pathologie chirurgicale .. | MANSUY     |                           |             |     |
| Pathologie chirurgicale .. | A. TRILLAT |                           |             |     |
| Pathologie chirurgicale .. | GUILLET    |                           |             |     |
| Orthopédie .....           | J. MARION  |                           |             |     |
| Obstétrique .....          | BROCHIER   |                           |             |     |
| Obstétrique .....          | MAGNIN     |                           |             |     |
|                            | MATHIEU    |                           |             |     |

|  |  |                             |  |           |
|--|--|-----------------------------|--|-----------|
|  |  | CHARGÉS DES FONCTIONS D'AG  |  | MM.       |
|  |  | Hygiène .....               |  | BENAZET   |
|  |  | Histologie .....            |  | L. DUMONT |
|  |  | Physique biologique.....    |  | MORET     |
|  |  | Pharmacie et Pharmacol. .   |  | A. CIER   |
|  |  | Chimie organ. et toxicol. . |  | L. PERROT |

## CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

|                           |             |
|---------------------------|-------------|
| Hygiène .....             | MM. BENAZET |
| Histologie .....          | L. DUMONT   |
| Physique biologique.....  | MORET       |
| Pharmacie et Pharmacol.   | A. CIER     |
| Chimie organ. et toxicol. | L. PERROT   |

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. FROMENT, Président ; LEVRAT, SOHIER, P.-F. GIRARD, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

# EVOLUTION ET THERAPEUTIQUE ACTUELLES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

(A propos de 82 observations personnelles)

Travail de la Clinique Médicale A  
(Professeur R. FROMENT)

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON  
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 FÉVRIER 1955  
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**THIVOLET Jean**

Interne Lauréat des Hôpitaux de Lyon  
Diplômé d'Hématologie et de Sérologie

Né le 4 Février 1926 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS  
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS,  
DE MA TANTE A. REYNAUD, DE MON ONCLE C. LOUIS

Je n'ai pas oublié leur tendresse confiante.

A MES PARENTS

Ils m'ont donné l'exemple de leur union, de leur conscience et de leur labeur. Leur tendresse, leur dévouement jamais lassé et leurs sacrifices mériteraient mieux que ce modeste témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA BELLE-MÈRE

Qui m'a témoigné une affection maternelle.

A MA TANTE, A MES FRÈRES, A MON BEAU-FRÈRE  
ET A LEURS FAMILLES

Dont j'apprécie toujours davantage le tendre soutien.

A MA FILLE ET A MON FILS  
A MA FEMME

Cette étude leur est dédiée.



## A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur R. FROMENT

Professeur de Clinique Médicale

Nous avons eu la chance de pouvoir couronner notre Internat par un trop court semestre dans son service.

A son contact, nous avons appris que l'autorité, l'expérience, l'esprit de méthode peuvent aller de pair avec un enthousiasme et une ardeur juvéniles, le goût de la libre discussion et des controverses cliniques les plus fines, le souci constant de l'humain.

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail, de le diriger et de nous accueillir parmi ses élèves.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre dévouement, de notre gratitude et de notre respectueux attachement.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## A NOS JUGES

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Professeur de Thérapeutique Médicale

Il nous a fait le très grand honneur de nous permettre de travailler sous sa direction dans son service.

Héritier de la grande tradition clinique de l'Ecole Lyonnaise, il sait concilier avec un rare bonheur les enseignements de la médecine traditionnelle et ceux des examens scientifiques les plus modernes. La conscience scrupuleuse et le souci profond des intérêts de ses malades dont il fait preuve dans ses moindres actes suscitent l'admiration de ceux qui l'entourent.

Nous sommes fier qu'il nous ait accordé sa confiance et nous le prions de croire à notre attachement et à notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur R. SOHIER

Professeur d'Hygiène

Après nous avoir rappelé par une longue attente que la patience est la première qualité du bactériologiste, il nous a fait profiter sans réserve de son immense expérience technique et des ressources de son laboratoire.

Nous savons désormais qu'un grand savant peut être un homme enthousiaste, simple et bon, ennemi de l'à peu près scientifique, mais indulgent aux imperfections humaines. L'exemple de son labeur acharné nous contraindra toujours à la modestie. Aussi séduit par son intelligence qu'attaché par ses qualités de cœur, nous ne pouvons que le remercier de nous permettre de travailler à ses côtés et lui exprimer toute notre fidélité et toute notre affection.

Monsieur le Docteur P.-F. GIRARD

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale

Pendant un semestre qui a passé trop vite, nous avons vécu dans l'ambiance si attachante de son service.

Attentif à nous faire profiter au maximum de son enseignement, il nous a inculqué avec une patience qui nous a rempli de confusion les rudiments de la neurologie. Son esprit original, point ennemi d'un paradoxe toujours teinté d'humour, sait aussi s'appuyer sur la moins complaisante des sciences médicales qu'est l'anatomie pathologique.

Grâce à lui, nous abandonnons avec regret la Neurologie et l'Internat.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration.

## A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

### Externat :

Monsieur le Professeur MALLET-GUY

Monsieur le Professeur Agrégé J. BRUN

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur BERTRAND

Monsieur le Professeur Agrégé BROCHIER

Monsieur le Professeur Agrégé GUICHARD

### Internat :

Monsieur le Professeur Agrégé J. BRUN

Monsieur le Professeur J. GATÉ

Monsieur le Docteur P. BERTOYE

Monsieur le Professeur Agrégé THIERS

Monsieur le Professeur SÉDALLIAN

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur R. FROMENT

Monsieur le Professeur Agrégé Paul-F. GIRARD

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MM. les Docteurs J. GAILLARD et J. FAVRE-GILLY  
CAHEN et MILLERET  
M. DEVIC et GILBERTAS

A NOTRE CONFÉRENCIER DE MÉDICAT

Monsieur le Docteur P. GUINET  
Médecin des Hôpitaux

A MM. les Docteurs H. ANSELME, M. BÉTHENOD,  
J. DESCOTES, L. GRÉZARD, F. LARBRE, G. RIFFAT

Ils nous ont donné par leur amitié jamais en  
défaut bien plus que nous n'avons pu leur appor-  
ter.

A TOUS NOS AMIS DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE  
DE LA FACULTÉ

## INTRODUCTION

---

L'introduction des antibiotiques fungiques dans la thérapeutique anti-microbienne a radicalement transformé le pronostic de la plupart des maladies infectieuses.

Les malades atteints d'endocardite infectieuse ont bénéficié plus que tous les autres septicémiques des traitements nouveaux. Désormais, le médecin, longtemps cantonné dans une passivité résignée, a la satisfaction de conduire la majorité des « oslériens » vers la guérison, mais en revanche il a dû apprendre à connaître les aspects parfois déroutants d'une évolution nouvelle, émaillée de complications inattendues ; il lui a fallu réviser les critères d'un diagnostic qu'il serait dorénavant impardonnable de ne pas poser très précocement et qui ne peut plus, dans les cas douteux, être tranché par l'attente de l'évolution spontanée ; enfin, il doit manier des moyens thérapeutiques de plus en plus nombreux mais qui ne sont pleinement efficaces qu'autant qu'ils sont guidés par une série de techniques de laboratoire qui, possédant la sèche rigueur des chiffres, doivent pourtant être interprétées avec souplesse et sens clinique.

Malgré la découverte incessante de nouveaux antibiotiques, il semble qu'après une dizaine d'années de mycothérapie, on puisse établir un bilan valable en essayant de préciser ce qui peut être considéré comme acquis en face de ce qui devra probablement être révisé dans les types évolutifs et les méthodes thérapeutiques de l'endocardite infectieuse.

Ce travail n'a donc que des prétentions très modestes. Nous n'avons pu prétendre à effectuer, dans le laps de temps trop court que nous lui avons consacré, un dépouillement intégral d'une littérature immense. Nous n'ignorons pas que le groupe d'observations que nous avons utilisé peut paraître mince en face de certaines grandes statistiques étrangères.

Enfin, nous ne pouvons que souhaiter de voir nos conclusions se démoder très vite, car cette dégradation sera le témoignage d'un progrès thérapeutique que le contact de nos « oslériens » nous fait ardemment désirer le plus complet possible dans les plus courts délais.

Nous présenterons d'abord les résultats globaux du traitement antibiotique des endocardites infectieuses tels qu'ils ressortent des principales statistiques françaises et étrangères publiées à ce jour et de l'étude de 82 cas d'endocardite infectieuse (1) traités dans le service du Professeur Froment, depuis 1945.

Nous essaierons ensuite de préciser l'aspect clinique et anatomo-pathologique de l'endocardite infectieuse en fonction des modifications apportées au cours et à l'allure de la maladie par les antibiotiques et nous indiquerons au passage, à cette occasion, les incidences pratiques thérapeutiques de certains aspects évolutifs nouveaux.

Nous passerons alors à l'exposé des indications thérapeutiques en envisageant :

- les conditions de mise en œuvre du traitement,
- les méthodes thérapeutiques,
- leurs indications respectives et le contrôle de leur action.

Enfin, nous esquisserons, en terminant, les éléments du pronostic de début avant la mise en train de la thérapeutique.

---

(1) Nous n'avons pu, pour des raisons pratiques, présenter le texte détaillé de ces 82 observations. Plutôt qu'un condensé général, nous citerons au passage le détail de nos cas les plus instructifs.

## MATÉRIEL D'ÉTUDE

---

Il ne nous paraît pas possible d'entreprendre l'étude de l'évolution de l'endocardite infectieuse traitée sans définir le cadre et les limites de cette affection du double point de vue théorique et pratique.

### 1° Sur le plan théorique.

Si l'on a parfois quelques difficultés sur le plan clinique ou bactériologique à préciser les frontières de l'endocardite infectieuse ainsi comprise, **l'étude anatomo-pathologique, au contraire, ne prête à aucune équivoque.**

Les lésions anatomiques apportent, comme le dit R. Froment, « dès le simple examen macroscopique, l'irréfutable signature de l'affection. Les lésions endocardiques ont, en effet, ici une exubérance très particulière due à un processus thrombosant, origine de végétations généralement nombreuses, pouvant atteindre le volume d'une fraise ou même d'une noix, souvent irrégulières et ramifiées en chou-fleur ; elles sont d'autre part térébrantes, rongant ou perforant une partie ou l'autre de l'endocarde. Uniquement végétantes parfois, ou uniquement ulcéreuses, ces lésions sont très souvent ulcéro-végétantes donnant aux régions atteintes un aspect tomenteux absolument caractéristique ».

Le terme d'endocardite infectieuse ainsi défini correspond très exactement à ce que les auteurs anglo-saxons entendent par "acute and subacute bacterial endocarditis". **Il ne saurait englober ni l'endocardite secondaire des cardiaques** décrite par Vaquez et Untembacher, **ni l'endocardite scléro-thrombosante primitive** décrite par Renaud, ni enfin ce que les auteurs germaniques appellent "**endocarditis verrucosa simplex et endocarditis chronica fibrosa**". **L'endocardite de la lupo-érythémato-viscérinite maligne de Libman-Sachs** doit également être rejetée du cadre de l'endocardite infectieuse.

Les seules difficultés qui peuvent naître d'une telle définition anatomique sont représentées, depuis l'ère des antibiotiques, par

la perplexité que l'on éprouve devant des pièces anatomiques de malades traités sans succès qui sont parfois si « déspecifiés » que l'on y cherche en vain les stigmates classiques. Nous tenterons d'ailleurs de préciser les critères d'un tel diagnostic anatomique rétrospectif.

## 2° Sur le plan pratique.

Nous ne voulons pas exposer in extenso les éléments bien classiques maintenant du diagnostic positif de l'endocardite infectieuse mais nous nous proposons d'y revenir à propos de la mise en œuvre du traitement.

Nous n'avons établi aucune distinction entre l'**endocardite infectieuse à marche aiguë du type Bouillaud-Senhouses Kirkes** et l'**endocardite infectieuse à marche lente du type Jaccoud-Oslerk**, que l'on tend presque unanimement à considérer comme deux aspects cliniques voisins de la même maladie. Cette conception uniciste de l'endocardite bactérienne déjà affirmée par Jouve n'a fait que se renforcer du fait du comportement identique des différentes formes cliniques en face des antibiotiques.

Quelques aspects particuliers de l'endocardite infectieuse sont suivant les auteurs intégrés ou rejetés.

Nous avons compris dans notre étude les **endocardites infectieuses à hémoculture négative**, suivant en cela la majorité des auteurs européens tels Donzelot, Merzweiler, Trias de Bes, Christie, et malgré les réserves de beaucoup d'auteurs anglo-saxons, américains en particulier.

Nous avons également retenu les **observations d'endocardites infectieuses greffées sur canal artériel, rétrécissement de l'isthme de l'aorte et autres malformations des gros vaisseaux thoraciques**, bien que, comme le font remarquer Cates et Christie, il ne s'agisse pas strictement d'endocardite mais d'endartérite.

C'est sur ces bases que nous avons entrepris le dépouillement et le classement tant de nos observations que surtout de celles que nous avons puisées dans la littérature française et étrangère. Nous pensons malgré tout n'avoir pu éviter d'introduire dans notre matériel d'étude un pourcentage d'erreurs minimum qui n'est pas susceptible, croyons-nous, d'altérer gravement nos conclusions.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### RÉSULTATS GLOBAUX DU TRAITEMENT DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES PAR LES ANTIBIOTIQUES

---

Il est assez difficile de comparer les statistiques qui concernent les résultats du traitement de l'endocardite infectieuse par les antibiotiques.

Si l'on veut avoir une vue objective de la question, il faut d'abord éliminer les résultats portant sur de courtes séries qui sont toujours plus ou moins statistiquement faussées. Certains chiffres donnent une idée de l'importance des travaux mondiaux sur ce sujet : Merzweiler, Walter et Heilmeyer ont retrouvé dans la littérature, jusqu'en 1953, 56 publications portant sur plus de vingt cas, onze seulement sur plus de deux cents cas.

Les trois seules séries européennes continentales de plus de deux cents cas sont celles de Donzelot analysée dans la thèse de Le Bozec, de Merzweiler et de Djordjevic. Il s'en faut de beaucoup qu'après avoir éliminé les résultats de séries trop courtes, l'on se trouve en face de faits comparables. En effet, suivant le recrutement différent, les résultats sont faussés par la plus ou moins grande proportion de tel ou tel germe causal de pronostic spécial. C'est ainsi que, dans les travaux allemands, la proportion d'endocardite infectieuse à hémoculture négative est très forte, alors qu'au contraire, cet aspect est rarement rencontré par les auteurs anglo-saxons.

Enfin, **les grandes statistiques publiées jusqu'à ce jour concernent des malades traités essentiellement par la pénicilline.** Les autres antibiotiques, dont la liste s'allonge d'année en année, n'entrent guère en ligne de compte pour le moment car en matière d'endocardite infectieuse, la guérison ne peut être affirmée qu'avec un certain recul. **Seuls des travaux comparatifs pourront**

permettre de dire, dans quelques années, dans quel pourcentage, les résultats du traitement des endocardites infectieuses ont été améliorés par les antibiotiques autres que la pénicilline.

Ces réserves étant faites, nous allons essayer de dégager les résultats globaux du traitement pénicillinique. Pour ce faire, nous avons retenu quatre statistiques importantes :

— celle de Cates et Christie, qui porte sur 408 cas d'endocardite infectieuse subaiguë à hémoculture positive traitée dans 14 centres anglais sous les auspices du Penicillin Trials Committee du Medical Research Council et qui a été publiée en avril 1951.

— celle de Merzweiller, Walter et Heilmeyer, qui porte sur 1.170 cas traités dans 52 centres d'Allemagne de l'Ouest et de l'Est, d'Autriche et de Hongrie, qui comprend un pourcentage de 67,48 % de cas à hémoculture négative et qui a été publiée en avril-mai 1953.

— celle de Donzelot, qui porte sur 202 cas traités à la Clinique Cardiologique de la Faculté de Médecine de Paris, de 1945 à 1952, et qui a été publiée dans la thèse de Le Bozec.

Nous mettrons en parallèle les résultats obtenus dans le traitement de 82 cas suivis dans le Service du Professeur Froment, depuis 1946.

De l'étude des résultats que nous avons condensés dans le tableau I, il se dégage un certain nombre de faits :

— la **mortalité immédiate**, — c'est-à-dire dans un délai de 3 à 6 mois, — après le début du traitement varie de **21,9 %** (Froment), à **24,25 %** (Donzelot), **41,9 %** (Cates et Christie) et **43,8 %** (Merzweiller).

— la **mortalité globale** varie de **34,65 %** (Donzelot), à **40,25 %** (Froment), **50,5 %** (Cates et Christie) et **65,82 %** (Merzveiler). L'importance de la mortalité globale dépend du recul dont disposent les différents auteurs. Donzelot chiffre la mortalité secondaire à 3 % par année pour les trois premières années après la guérison et Cates et Christie à 4 % des survivants en moyenne chaque année. Personnellement, pour 77 cas sur 82, nous avons un délai d'observation de 10 mois au moins à 8 ans. Dans 4 cas, nous ne possédons qu'un recul limité à quelques mois. Enfin, l'une de nos observations concerne une malade traitée depuis près de trois ans et encore évolutive.



en inférer que ce rapide aperçu sur les résultats globaux du traitement de l'endocardite infectieuse risque d'être d'ores et déjà démodé ?

Il faut, pour répondre à cette question, comparer les résultats obtenus grâce à la pénicilline et à la streptomycine à ceux obtenus grâce à l'emploi d'une gamme plus étendue d'antibiotiques. Dans notre statistique, 31 malades ont été traités, de 1946 à 1949, uniquement par la pénicilline et à un moindre titre par la streptomycine. Il y a eu 13 décès dans cette série, soit 41,9 %. 38 malades ont été traités, de 1951 à 1954, et ont profité de la gamme variée de presque tous les antibiotiques modernes. Il y a eu 15 décès dans cette série, soit 39,4 % de décès. Cet écart très minime et qui n'est pas mathématiquement significatif entre les pourcentages de décès dans les deux séries, montre bien qu'il n'y a guère de révolution thérapeutique à espérer grâce aux antibiotiques d'apparition récente. Si l'on rappelle, en outre, que les chiffres de guérison avancés dès 1948 ou 1949, par les auteurs anglo-saxons, sont comparables à ceux donnés le plus récemment, on est en droit de penser que les **résultats numériques globaux des traitements entrepris actuellement restent très comparables à ceux que nous rapportons.**

Ainsi, le résultat global du traitement des endocardites infectieuses par les antibiotiques se solde par un succès brillant si l'on songe à l'évolution inexorablement mortelle qui était celle de ces malades avant l'ère de la pénicilline. Si même l'on admet l'opinion de Merzweiler ou celle de Libman qui pensent que les sulfamides guérissaient de 2,7 à 7 % des endocardites infectieuses, on mesure les progrès accomplis et la sèche éloquence des chiffres les met bien en relief.

Mais si l'on veut savoir ce qu'est devenue, en fait, la maladie d'Osler, il faut écarter les statistiques et regarder en clinicien des faits cliniques. C'est ce que nous allons essayer de faire maintenant.

---

## CHAPITRE II

---

### MODES ÉVOLUTIFS DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES TRAITÉES ÉTUDE CLINIQUE ET ANATOMIQUE

---

« L'emploi de la pénicilline ne paraît pas avoir modifié seulement le pronostic de la maladie d'Osler ; il a créé des formes cliniques nouvelles impensables jusque-là, celles des oslériens guéris ou celles des oslériens récidivants. Il a aussi amené à intégrer dans l'endocardite infectieuse des tableaux cliniques qui précédemment ne nous auraient jamais conduits à ce diagnostic » (Broustet).

C'est à la description de cette maladie nouvelle que nous allons consacrer ce chapitre. Nous nous appuierons non seulement sur l'observation clinique des malades traités, mais aussi sur les documents anatomiques fournis par l'autopsie de sujets décédés malgré le traitement et nous essaierons d'en tirer quelques déductions sur le mécanisme des échecs encore trop nombreux pour que les résultats actuels puissent être considérés comme pleinement satisfaisants.

Pour la commodité de l'exposé, nous envisagerons successivement :

- A. — L'évolution du processus infectieux septicémique.
- B. — L'évolution des signes et complications chez les malades traités.
- C. — L'avenir des sujets guéris.

## A. — ÉVOLUTION DU PROCESSUS INFECTIEUX SEPTICÉMIQUE

Il est assez surprenant de constater que beaucoup des malades qui meurent actuellement d'endocardite infectieuse sont débarassés de l'élément infectieux au moment du décès. Christie note, en effet, que dans sa statistique, sur 195 décès, 45 seulement se sont produits "with infection uncontrolled". Parmi les cas que nous avons étudiés, 17 décès sur 33 sont survenus chez des sujets dont l'infection était apparemment guérie. Ainsi donc, **50 à 80 % des malades « meurent guéris ».**

Ce fait explique précisément pourquoi le clinicien peut éprouver actuellement une impression de dépaysement devant cette affection qui a toujours été considérée comme le type même de la grande septicémie, qu'on arrive à dépouiller de l'élément septicémique et qui n'en reste pas moins assez souvent mortelle.

Malgré cette réserve, la régression du syndrome infectieux est le meilleur guide précoce de l'efficacité du traitement qui vise avant tout à obtenir cette régression d'une manière rapide et définitive. Lorsque l'infection est jugulée, le thérapeute a obtenu pratiquement le seul succès possible actuellement et il ne dépend pas de lui d'avoir remporté trop souvent en fait une victoire à la Pyrrhus.

En face des antibiotiques, diverses évolutions du processus infectieux sont possibles :

- la disparition dès la première cure,
- la rémission suivie de rechute,
- la prolongation sans rémission complète.

Mais avant d'aborder l'exposé de ces types évolutifs, nous dirons un mot des critères qui permettent d'apprécier le syndrome infectieux.

### I. Critères d'appréciation du syndrome infectieux.

Ces critères sont constitués par

- a) la température ;
- b) la vitesse de sédimentation ;

- c) l'hémoculture ;
- d) les signes cliniques ;
- e) les critères accessoires ou sans intérêt pratique.

a) la température.

C'est le critère le plus simple et le plus commun.

Donzelot a insisté sur l'intérêt de la courbe thermique exacte établie chaque jour d'après les chiffres minimum et maximum réels déterminés par la prise de la température toutes les trois heures.

Cette précaution étant prise, le critère thermique reste exposé à des défaillances en plus ou en moins.

L'apyrexie totale, au moins pendant quelques jours, est possible au cours d'une endocardite infectieuse évolutive. Ce fait était connu dès avant les antibiotiques. Il est devenu d'une constatation assez banale chez des malades traités même avec de très petites doses d'antibiotiques. **Si l'apyrexie ne signifie pas toujours que l'infection est jugulée, par contre la persistance de la température n'est pas toujours parallèle à la prolongation de l'infection.**

— **Le traitement peut entraîner une élévation thermique.**

Dans certains cas, cette élévation est en rapport avec la formation d'abcès aseptiques au niveau des zones d'injection.

D'autres fois, on est en présence d'une hyperthermie provoquée par l'antibiotique lui-même. Donzelot parle d'une fièvre de pénicilline et ce fait a été constaté avec d'autres antibiotiques quelquefois sans raison apparente, quelquefois du fait d'intolérance digestive manifeste. Trois aspects sont possibles par ordre de fréquence décroissante : clochers fébriles précoces, états subfébriles prolongés, grandes évolutions fébriles.

— **L'hyperthermie peut survivre à l'arrêt du traitement et céder ensuite spontanément** au bout de quelques jours. Ce fait, de signification obscure, est surtout rencontré à l'occasion de traitements relativement brefs, de l'ordre de deux à trois semaines.

— Enfin, lorsque le malade est un « cardiaque » il a parfois droit à l'une de ces températures difficiles à expliquer que l'on rencontre fréquemment chez de tels malades en dehors de toute endocardite infectieuse.

Ainsi, le critère thermique s'il reste valable dans la très grande majorité des cas, n'est pas toujours suffisant à lui seul. Il doit être confronté avec d'autres données.

### b) la vitesse de sédimentation.

Quelle que soit la technique utilisée, tous les auteurs tiennent compte des renseignements fournis par la vitesse de sédimentation.

Elle peut pécher par défaut, mais à notre avis plus rarement que la température et il est exceptionnel de rencontrer une vitesse de sédimentation normale chez un malade qui évolue, même s'il est apyrétique.

Elle pêche surtout par excès et se maintient parfois à des taux anormaux alors que l'infection est jugulée et cela même après l'arrêt du traitement. Elle se prête à l'établissement d'une courbe dont l'abaissement progressif est un signe intéressant de bon pronostic.

Il faut enfin savoir se méfier de ses résultats chez les malades présentant de grandes modifications humorales (dysprotéïnémie) ou sanguine (anémie). **Au total, la courbe de la vitesse de sédimentation double donc utilement la courbe thermique.**

### c) l'hémoculture.

Lorsque l'hémoculture donne lieu au développement d'un germe, il n'y a aucun doute possible quant à l'évolutivité de l'infection et **malgré l'intérêt des autres critères proposés, celui-ci les surpasse tous.** Encore faut-il se rappeler qu'à moins d'une totale inefficacité qui est relativement rare, la thérapeutique aboutit souvent à entraver le développement du germe in vitro. D'où la règle de conserver et de repiquer pendant des semaines, les hémocultures des malades que l'on croit guéris. On a alors parfois la mauvaise surprise de voir réapparaître dans les bouillons après quinze jours ou trois semaines, en petit nombre, difficiles à repiquer, des germes que l'on croyait détruits.

Mais ce critère fondamental peut être authentiquement en défaut après certains traitements qui font disparaître la bactériémie et dans l'endocardite infectieuse à hémoculture négative. Et ce n'est pas alors la moindre difficulté d'un traitement riche en écueils que de devoir se battre contre une septicémie à germe fantôme dont on ignore même le nom.

#### d) Les signes cliniques.

Hormis les complications proprement dites que nous étudions à part et qui ne sont pas toujours liées directement à l'état infectieux, l'examen clinique est susceptible d'apporter quelques renseignements précieux.

**La splénomégalie**, lorsqu'elle existe, ne régresse pas assez parallèlement à l'état infectieux pour que l'on puisse tirer grand profit de sa surveillance régulière. Elle peut s'estomper chez des malades qui vont rechuter ou persister chez des sujets guéris.

**Les petits signes cutanés ou sous-cutanés** de la série du panaris d'Osler manquent rarement au stade aigu de la maladie. Il importe de savoir les reconnaître non seulement sous leur aspect classique mais aussi sous des aspects dégradés sur lesquels Donzelot et d'autres auteurs ont attiré l'attention. Il peut s'agir d'un gonflement diffus, rouge, chaud, douloureux de la pulpe d'un doigt ou de taches érythémato-douloureuses siégeant volontiers dans les extrémités, ou de douleurs très localisées, sensation de gonflement ou de picotement dans un doigt sans rien d'objectif à l'examen.

Ces petits signes ont l'avantage de persister alors même que l'apyrexie est totale et les hémocultures négatives.

Certains malades qui ont acquis au cours de rechutes répétées une grande expérience de leur affection ne s'y trompent pas et, résolument pessimistes, prédisent la reprise de l'affection, qui se produit en fait assez souvent dans de telles conditions.

Mais **ces symptômes peuvent se rencontrer parfois alors que la guérison est obtenue.**

Nous avons eu l'occasion de faire de temps à autre cette constatation ainsi qu'en témoigne l'observation suivante :

B... René (obs. 2806).

Endocardite infectieuse à streptocoque viridans traitée par 8 millions d'unités de pénicilline par jour pendant 35 jours. L'apyrexie est totale cinq jours après le début du traitement et trois jours après l'arrêt de la pénicilline, la vitesse de sédimentation est à 12 % et trois hémocultures sont négatives. Mais six jours après, il apparaît au niveau de la base du pouce droit une tuméfaction indurée et douloureuse sous un tégument rouge et chaud. En quelques heures, tout rentre dans l'ordre. Il n'y a pas d'élévation thermique et la guérison se maintient plusieurs mois après.

Il est également assez banal d'entendre certains sujets guéris se plaindre pendant des mois et même des années de douleurs musculaires erratiques et fugaces apparaissant notamment dans les territoires ayant été le siège d'embols.

**Premiers témoins de la bactériémie, les signes cutanés peuvent donc parfois lui survivre et leur interprétation reste délicate en tant que critère de l'infection.**

#### e) Les critères accessoires.

Nous n'insisterons pas sur l'hippocratisme digital. Lent à s'installer, il est aussi lent à disparaître.

On a proposé également de suivre la marche de l'infection grâce à certains procédés biologiques.

E. Viciu et M. Iliescu utilisent l'injection d'un activateur du système réticulo-endothélial qui ne provoquerait une élévation du taux de complément sérique que dans les endocardites infectieuses guéries.

Gorlin a proposé aussi les intradermoréactions aux extraits de streptocoque.

L'appréciation de la persistance du syndrome infectieux repose donc essentiellement sur l'hémoculture qui serait un test absolu si l'endocardite infectieuse ne présentait pas le paradoxe de pouvoir évoluer sans bactériémie. C'est surtout dans cette forme à hémoculture négative que l'on doit s'appuyer sans préférence doctrinale sur la température, la vitesse de sédimentation et les petits signes cutanés. Il ne faut pas se dissimuler d'ailleurs que dans quelques cas où l'on se trouve privé d'emblée ou après traitement du critère de l'hémoculture on est parfois bien embarrassé pour interpréter une fièvre persistante.

## 2. La guérison immédiate du processus infectieux.

Nous entendons par là la disparition de l'élément infectieux obtenue grâce au premier traitement antibiotique sans qu'aucune rechute ne se produise ultérieurement.

- Le pourcentage global d'une telle éventualité est assez rarement mentionné par les auteurs.

**Dans 51 cas sur 82 nous avons obtenu cette guérison immédiate au cours ou à la suite de la première cure antibiotique, ce**

qui n'a pas empêché 16 de ces malades de mourir ensuite de complications variées.

- L'allure de la guérison immédiate comporte quelques variantes thermiques.

— Donzelot a longuement analysé les modalités de la défervescence. Au cours de la période appelée par lui : phase fébrile intermédiaire qui va depuis l'institution du traitement jusqu'au premier jour d'apyrexie totale, la fièvre peut affecter trois types :

- le type ondulant prolongé pendant quinze jours ou plusieurs semaines,

- le type à ondulations décroissantes durant trois semaines à deux mois,

- le type court où la défervescence survient en lysis en quelques jours. Ce dernier type surviendrait dans 11 % des cas à hémoculture positive. A cette phase succède la période d'apyrexie interrompue très souvent par une recrudescence au cours de la deuxième semaine. Dans le cas de la guérison stable, cette recrudescence resterait minime.

- Il nous semble qu'il n'y a pas intérêt à schématiser à l'excès. Il est assez difficile d'affirmer que tous les malades conduits d'emblée vers l'apyrexie voient leur température s'intégrer dans les schémas de Donzelot.

Nous pensons que **ces schémas doivent être modifiés depuis la généralisation de traitements plus intenses et plus brefs qui aboutissent lorsqu'ils sont efficaces à la défervescence plus rapide, sans ondulation, du type court dans la majorité des cas.**

C'est ainsi que, dans une série d'endocardites infectieuses à streptocoques pénicillino-sensibles, Géraci et Martin ont obtenu l'apyrexie en vingt-quatre ou quarante-huit heures dans 21 cas sur 23 et aucun signe infectieux n'est réapparu ensuite.

Nous voudrions souligner enfin l'existence de cas, quelle qu'en soit la cause profonde, où un traitement arrêté alors que le malade restait fébrile a succédé une guérison définitive. Il n'y a guère d'intérêt à en apprécier l'importance statistique. Nous nous contenterons de citer en quelques lignes l'observation suivante choisie parmi quelques autres.

Mme Pou... Emilie (obs. 2555).

Endocardite infectieuse à streptocoque sensible à la pénicilline (0,1 unité) et à l'auréomycine (1,5 γ) et traitée pendant seize jours par l'association quotidienne de 12 millions de pénicilline et 2 grs d'auréomycine, puis pendant quatorze jours par la dose de 2 grs d'auréomycine par jour. La température reste subfébrile à 37°5-38°1, la vitesse de sédimentation à 40 %, la rate reste palpable. La malade perd patience, rentre chez elle contre notre avis en signant une lettre de décharge et cesse tout traitement. Un an après, nous apprenons au cours de notre enquête que la malade va bien et a repris son travail.

### • Que devient l'hémoculture au cours de ces cures rapides ?

Elle se négative très rapidement et de façon définitive entre le deuxième et cinquième jour pour Donzelot, le deuxième et troisième jour pour Ch.H. Hunter. C.K. Friedberg et la plupart des auteurs voient là un gage de succès, insuffisant certes, mais que l'on doit exiger.

Pourtant Donzelot parle d' « hémocultures à éclipses » ou d' « hémocultures positives attardées » pendant les deux premières semaines. S'il n'est pas rare de constater la persistance de germes dans le sang au cours des traitement finalement inefficaces, même alors que l'apyrexie se maintient, par contre l'éventualité d'hémocultures positives attardées nous semble si exceptionnelle qu'on peut la tenir pour pratiquement négligeable.

En fait, dans les cas heureux de cure rapide de la bactériémie, les hémocultures multipliées restent négatives dès le début et après l'arrêt du traitement. C'est là la meilleure garantie de la guérison, chez ces malades par ailleurs très souvent apyrétiques.

• Parallèlement enfin, la vitesse de sédimentation baisse et surtout l'état général reprend plus ou moins vite parfois à une rapidité surprenante, parfois avec lenteur, tant que dure un traitement qui, pour sauver le malade, n'en est pas moins fort éprouvant.

En règle, les signes fonctionnels ont disparu et, à cette phase, si des complications surviennent, c'est le plus souvent « dans un ciel serein ».

• En fait, il est facile de déterminer, après la fin de la première cure d'une endocardite infectieuse à hémoculture positive, si oui ou non la stérilisation a été obtenue.

Par contre, le problème est souvent insoluble dans les endocardites infectieuses à hémoculture négative.

— Tant que le traitement dure, on peut se trouver soit en présence d'une température et d'une vitesse de sédimentation élevée que suivant son optimisme personnel on attribuera ou non à la thérapeutique soit en face d'une apyrexie qu'on appréhende de voir cesser avec le traitement.

— Lorsqu'il est arrêté, seul est facile le cas où la reprise thermique bruyante ne prête à aucun doute.

Si le malade est subfébrile ou même apyrétique, on est alors fondé à se rappeler que l'endocardite infectieuse à hémoculture négative n'est pas très pyrétogène.

— Ce n'est donc trop souvent qu'une observation prolongée qui renseignera réellement.

### 3. La rémission suivie de rechutes.

Ces rechutes ou reprises évolutives surviennent avec une fréquence non négligeable.

— Pour Christie, sur 408 cas traités, 87 ont rechuté soit 21,3 %. Merzweiler a noté 67 rechutes sur 374 cas, soit 17,9 % (+ 6,8, — 5,4).

— 10 de nos malades ont rechuté, soit 12,1 % des 8 cas traités. Il s'agissait de 4 cas à entérocoque, 1 à streptocoque Viridans et 5 à hémoculture négative et les rechutes sont survenues une seule fois chez 4 malades, 2 fois chez 5 autres, plus de 12 fois chez la dernière qui continue à évoluer.

• Ces rechutes se produisent, en règle, très rapidement après l'arrêt du premier traitement :

Pour Christie, sur 105 rechutes, 94 se produisent dans le premier mois, 50 dans les premiers jours. 3 seulement après deux mois.

De même, Donzelot précise que sur 202 cas traités, il n'a constaté que 6 fois une rechute survenant après trois mois.

Merzweiler indique 26 rechutes dans le premier mois, 18 dans le second, 15 dans le troisième et 10 rechutes plus de trois mois après l'arrêt du traitement.

Sur le total de nos 26 rechutes, 19 sont survenues avant le premier mois et 3 seulement plus de trois mois après l'arrêt du traitement.

• Ainsi, environ un malade sur 5 ou 6 voit son traitement aboutir à une rechute parfois itérative.

**Cette rechute est, en règle, précoce** et l'on peut admettre avec Christie que passé le premier mois ce risque est peu important et passé le deuxième mois tout à fait négligeable.

- L'allusion dans les publications à des « rechutes » tardives (134 jours dans un cas de Christie) nous amène à essayer de préciser **comment distinguer alors une rechute d'une réinfection**. Deux caractères peuvent guider pour ce diagnostic à vrai dire assez spéculatif. Dans le cas de la rechute, il n'y a pas de porte d'entrée nouvelle et le deuxième germe est identique au premier isolé sur le triple plan de la biochimie, de la sérologie et de son comportement vis-à-vis des antibiotiques. Dans le cas de réinfection, s'il y a une nouvelle porte d'entrée évidente ou si le germe est nettement différent, il n'y aura guère de discussion.

En fait, on comprend très bien qu'il puisse se présenter des cas que l'on ne pourra pas trancher.

#### • **Quel est l'aspect clinique de ces rechutes ?**

Dans l'intervalle qui précède la rechute, tout se passe comme si la maladie avait disparu, elle semble en tout cas stoppée pour le clinicien.

En règle, l'hémoculture se positive à nouveau avant toute reprise clinique puis l'on voit s'installer les sueurs, l'asthénie, l'anorexie, les douleurs dans les extrémités des doigts, la vitesse de sédimentation remonte et la température ne tarde guère à suivre.

Plus rarement tout repart en même temps, hémoculture, température, signes cliniques.

En somme, ces rechutes reproduisent assez fidèlement le début des endocardites infectieuses non traitées, à type insidieux ou à type rapide.

On peut rencontrer aussi des malades qui, après un premier épisode d'endocardite infectieuse à hémoculture positive, font une rechute caractérisée seulement par la reprise thermique et clinique, l'hémoculture restant désormais obstinément négative. C'est évidemment le cas dans les endocardites infectieuses à hémoculture d'emblée négative. L'occurrence d'un tel fait nous a semblé très rare chez nos malades.

Ainsi, malgré tout **sur le plan pratique, ce qui domine c'est l'importance de l'hémoculture qui annonce souvent des rechutes que rien d'autre n'aurait permis de soupçonner.**

- Nous voudrions, en terminant la description de ces rechutes, insister sur les **rechutes multiples**, car de tels faits, heureusement rares, constituent une épouvantable épreuve pour le malade et une véritable hantise pour le praticien.

Conditionnées par la haute résistance de certains germes et en particulier l'entérocoque, ces rechutes se produisent parfois presque indéfiniment pendant des années. Chaque série thérapeutique normalise la courbe thermique, permet au malade de reprendre des forces, lui permet même souvent de récupérer tous les signes extérieurs de la santé. La vitesse de sédimentation, plus réticente, s'accroche mais peut parfois se normaliser. Or, chaque arrêt de la thérapeutique est suivie de la même déception. On apprend qu'après huit jours, quinze jours ou trois semaines les hémocultures pratiquées à l'arrêt du traitement ont été positives. On voudrait espérer encore mais la température remonte effectivement et tout est à refaire. On est surpris de la bonne tolérance de l'organisme à ces infections prolongées. Le cœur en particulier assiste parfois sans modification apparente à la lutte sournoise qui se déroule pourtant dans le tréfond de ses cavités. Ahern et Kirby citent le cas d'un malade qui a rechuté pendant deux ans et neuf mois avant d'être finalement guéri.

L'une de nos malades, dont nous aurons l'occasion de reparler, est traitée sans succès définitif depuis près de trois ans. Elle a présenté plus de 12 rechutes et conserve une tolérance cardiaque et un état général satisfaisants.

C'est là un des aspects les plus troublants de l'évolution de l'endocardite infectieuse traitée et l'on comprend mal comment cette terrible maladie si mutilante pour les valvules cardiaques, si riche en complications variées peut ronger pendant des années un organisme sans en venir à bout, et même l'abandonner finalement dans le même état apparent qu'avant l'endocardite infectieuse. La résistance morale du malade n'apparaît dans certains cas pas moins étonnante que sa résistance physique.

#### 4. La prolongation sans rémission complète.

C'est là **une des éventualités les plus défavorables** qui puissent survenir. En cas de rechute, en effet, le plus souvent les effets les plus déplorables de l'endocardite infectieuse sont évités pendant tout le temps de la rémission, le malade ne s'aggrave pas, peu

de complications surviennent et si le problème thérapeutique se pose à nouveau, la situation n'a pas été sensiblement hypothéquée dans l'intervalle.

Si, au contraire, l'infection évolue malgré le traitement, on se trouve en pratique devant les **mêmes complications que dans la maladie non traitée à une échéance à peine plus longue.**

• **Cet aspect de la maladie traitée est fréquent.** Nous l'avons rencontré 21 fois, soit 25,6 % du total des cas que nous avons traités. L'aspect clinique est assez souvent celui de la maladie non traitée évoluant sur le mode mineur. La température est souvent atténuée et prend pour Donzelot soit un type ondulant à grandes vagues soit une allure subfébrile. La vitesse de sédimentation est très élevée et ne tend pas à s'abaisser. Les signes généraux sont assez variables. L'anorexie, l'asthénie, l'amaigrissement, l'anémie ne manquent pratiquement pas. Très peu marqués parfois, ils sont d'autres fois au premier plan et traduisent éloquemment l'échec thérapeutique. Mais dans l'ensemble, leur aggravation irrémédiablement progressive se fait à un rythme moyen intermédiaire entre celui des endocardites infectieuses non traitées et celui des endocardites infectieuses à rechute.

En cas de prolongation sans rémission, l'évolution ne dépasse guère quelques mois, un peu plus longue que la maladie non traitée et elle est riche en complications de toutes sortes sur lesquelles nous reviendrons. L'hémoculture donne des résultats variables. En règle, elle reste positive si l'on prend la précaution d'ajouter les cultures de Pénicilline chez les malades qui reçoivent de la pénicilline et de conserver le bouillon assez longtemps à l'étuve. Parfois elle se négative rapidement alors que tout cliniquement dénonce la persistance de l'infection. Si parfois l'arrêt du traitement est suivi d'une guérison, ce qui permet d'attribuer a posteriori la température à des accidents thérapeutiques, dans d'autres cas on se trouve, en fait, devant une endocardite infectieuse à hémoculture négative mais encore évolutive et très difficile à guérir. L'hémoculture, guide si précieux dans la plupart des cas à hémoculture positive, est donc alors paradoxalement négative tandis que l'infection poursuit son cours fatal.

• Quel est le devenir pratique de ces malades ? Si l'on arrive à maîtriser l'infection, même après plusieurs mois, on est alors frappé par la **fréquence des accidents viscéraux sans potentiel**

**infectieux évolutif** et par là inaccessibles aux traitements. Au total, **nous avons perdu 15 malades sur 21 dans ces circonstances** et ce très fort pourcentage de mortalité montre bien quelle est alors la gravité du pronostic. Néanmoins, même lorsque les antibiotiques ne réussissent pas dès l'abord à juguler l'infection, tout espoir n'est pas perdu de trouver une formule thérapeutique plus efficace. Mais **le temps est beaucoup plus mesuré que dans une rechute** : il faut faire vite.

Ainsi, les endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques se répartissent en **trois groupes suivant la façon dont l'élément infectieux septicémique a réagi à la première cure antibiotique** :

Le premier groupe est formé de **malades qui sont débarrassés d'emblée de tout élément infectieux** : 51 cas sur 82, soit 62,1 %.

Le deuxième groupe intermédiaire est formé de malades qui, débarrassés des conséquences cliniques pratiques de l'infection, ne sont qu'en **sursis en attendant la rechute** : 10 cas sur 82, soit 12,3 %.

Le troisième groupe est celui des malades qui restent de **grands infectés, de grands septicémiques porteurs d'une maladie évolutive** dont le traitement ne fait que ralentir l'évolution : 21 cas sur 82, soit 25,6 %.

Le type de réponse du syndrome infectieux au premier traitement a une **valeur pronostique très nette** puisque dans le premier groupe la mortalité est finalement de 31 %, contre 71 % dans le troisième et 20 % dans le deuxième.

## B. — ÉVOLUTION DES SIGNES ET COMPLICATIONS CHEZ LES MALADES TRAITÉS

Par suite de la disparition de l'élément infectieux au cours du traitement dans la majorité des endocardites infectieuses, les complications prennent un relief plus accusé que dans la maladie abandonnée à elle-même.

On conçoit aisément par exemple qu'avant la pénicilline le bruit de galop terminal devait volontiers passer inaperçu chez un malade hautement fébrile, tachycardique, considéré depuis plusieurs semaines comme un condamné à mort en sursis.

Il semble, de plus, que le pourcentage relatif des diverses complications ait été modifié sans que l'on ait assisté en pratique au développement de complications importantes inconnues jusqu'ici. Il est difficile d'apprécier exactement le rôle respectif de ce changement d'optique et de cette modification de fréquence relative. Pourtant, remarquons, à titre d'illustration, qu'en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque grave, Jouve admettait, en 1936, 35 % de défaillances graves, alors que Cates et Christie, en 1950, chez des malades traités et morts, "with infection uncontrolled", c'est-à-dire dans des conditions voisines de celles de 1936, relèvent 17 cas de mort par insuffisance cardiaque sur 45 cas, soit un pourcentage approximatif de 38 %, donc très voisin. Dans des cas comparables, l'insuffisance cardiaque n'est donc pas toujours plus fréquente, mais nous la recherchons avec plus de soin.

Par contre, Cates et Christie relèvent 87 cas de morts par insuffisance cardiaque sur 150 décès survenus "with infection apparently controlled", soit un pourcentage de 58 %, c'est-à-dire que chez les malades traités efficacement, l'insuffisance cardiaque présente une fréquence nettement accrue.

Nous allons donc passer en revue les signes et les complications que l'on rencontre chez les malades traités par les antibiotiques, sans prétendre à en dresser une liste exhaustive, en nous attachant surtout à les évaluer en fonction de l'évolution actuelle.

Nous examinerons successivement :

- d'une part, les signes et complications cardiaques,
- d'autre part, les autres complications.

## I. — SIGNES ET COMPLICATIONS CARDIAQUES

« Plus souvent, qu'il n'est classique de l'admettre, la défaillance du cœur apparaît au cours des endocardites malignes prolongées : elle peut, dans un pourcentage de cas inattendu, occuper le premier plan de la scène clinique. Le malade n'est plus seulement un infecté, il devient un cardiaque » (André X. Jouve).

A cette opinion, déjà valable il y a vingt ans où elle semblait révolutionnaire, on doit, nous l'avons vu, souscrire actuellement avec encore beaucoup plus de force : **les complications cardiaques sont au premier plan de l'évolution de l'endocardite infectieuse traitée.**

Si l'insuffisance cardiaque doit surtout retenir l'attention du fait de sa fréquence et de sa gravité, il ne faut pas pour autant oublier les autres signes et les autres complications cardiaques qui en conditionnent parfois le développement ou évoluent de façon autonome. L'étude anatomo-pathologique de ces complications et de leur pathogénie est riche en enseignements, ce qui contribue encore à en augmenter l'intérêt.

A l'exposé analytique des signes cliniques, de l'anatomie pathologique et de la pathogénie des symptômes cardiaques, nous avons préféré un exposé plus synthétique, regroupant autour de chaque type de manifestations cliniques, l'anatomie pathologique et la pathogénie, chaque fois que cela était possible.

C'est ainsi que nous envisagerons :

- 1° le comportement des signes valvulaires ;
  - 2° l'évolution anatomo-clinique de l'insuffisance cardiaque ;
  - 3° l'évolution anatomo-clinique des autres complications cardiaques ;
  - 4° l'étude anatomo-pathologique des lésions endocardiques et sous-endocardiques,
- en faisant allusion essentiellement aux cas traités.

### 1° LE COMPORTEMENT DES SIGNES VALVULAIRES

Le dogme de l'immuabilité des signes d'auscultation avait déjà été discuté avant l'ère des antibiotiques. Jouve notamment notait dans sa monographie que « cette règle comporte des exceptions assez nombreuses pour qu'il paraisse légitime de reprendre l'étude des signes stéthoscopiques au cours des endocardites prolon-

gées » et signalait essentiellement la variabilité des signes stéthoscopiques et l'apparition de nouveaux bruits orificiels. Il estimait que « la marche de l'endocardite prolongée présente de brusques poussées infectieuses au cours desquelles les lésions valvulaires subissent un remaniement certain ».

L'introduction de médicaments très actifs souvent curateurs et parfois responsables d'évolutions très prolongées semble avoir multiplié les exemples de remaniements importants des lésions valvulaires qui se font le plus généralement dans le sens d'une aggravation, mais parfois dans celui d'une atténuation. Est-ce à dire que les signes valvulaires aient acquis actuellement un caractère habituellement variable au cours de l'endocardite infectieuse ?

#### a) Aggravation des signes valvulaires.

Cates et Christie rapportent qu'ils ont constaté, sur 139 cas étudiés spécialement, 21 changements évidents survenus dans les lésions valvulaires, soit dans 15 % des cas. Dix fois, les modifications ont porté sur des lésions aortiques et ont consisté en une augmentation de l'insuffisance aortique associée une fois à l'apparition de signes de rétrécissement aortique et une autre fois à celle de symptômes de rupture sigmoïdienne. Onze fois, les modifications ont porté sur des lésions mitrales et ont consisté surtout en un changement de timbre (musicalité accrue) et d'intensité du souffle systolique de pointe.

Ces modifications auscultatoires ont influencé le pronostic puisque 12 malades sur 21 sont morts, presque toujours (9 sur 12) dans l'insuffisance cardiaque. Sur ces 12 décès, 8 sont survenus chez des malades dont l'insuffisance aortique avait augmenté.

Enfin, dans une série de 269 malades, dont la surveillance auscultatoire n'avait pas été aussi systématique, il a pourtant été noté 2 cas de rupture sigmoïdienne rapidement suivie de décès. Cette importante étude a permis à ces auteurs de conclure que « la destruction des valvules, particulièrement des sigmoïdes, aortiques est une grave complication ».

Noger, étudiant dans sa thèse spécialement les endocardites infectieuses aortiques primitives et abactériémiques, insiste sur l'augmentation du souffle diastolique. « De difficilement perceptible qu'il était souvent au début, dit-il, nous l'avons vu augmenter d'intensité et devenir parfois particulièrement musical, piau-

lant, comparable au sifflement de la balle de fusil. » Cette description, qui évoque bien évidemment la perforation ou la rupture sigmoïdienne, semble devoir être rapprochée du pronostic très péjoratif de ces formes d'endocardite infectieuse.

Nous avons également recherché dans nos observations, le comportement des signes valvulaires. Une première remarque s'impose. Lorsque la maladie apparaît primitive, il y a bien évidemment un remaniement valvulaire récent. Mais ces formes primitives ne nous intéressent ici que dans la mesure où la lésion récente constatée au début de la maladie se modifie beaucoup au cours de l'évolution. Malheureusement, il est presque toujours impossible d'affirmer le caractère primitif d'une endocardite infectieuse. C'est ainsi que nous relevons dans notre statistique 8 formes primitives probables et seulement 3 formes primitives pratiquement certaines. Dans ces 11 cas, la lésion isolée ou très prédominante était 10 fois une insuffisance aortique et une fois une insuffisance mitrale. Ceci dit, si nous écartons les 10 cas d'endocardite infectieuse probablement primitive dont les signes ne sont pas modifiés, nous pouvons retenir **8 observations sur 72 dans lesquelles les signes valvulaires ont subi de grosses aggravations en cours d'évolution, soit un pourcentage de 11,1 %**. Ces 8 cas se présentent ainsi de façon détaillée :

- Obs. S 8 : R.M. antérieur - apparition d'une I.A.
- Obs. S 152 : forme primitive - apparition, après guérison, d'un R.A. calcifié.
- Obs. V 672 : I.A. - R.M. - I.M. - apparition d'un R.A. calcifié vérifié anatomiquement.
- Obs. S 518 : R.M. antérieur - apparition d'une I.M. majeure évoquant la perforation valvulaire.
- Obs. 425 : I.M. modérée - brusque augmentation du souffle d'I.M. qui devient piaulant et d'un frémissement. Rupture d'un cordage constatée anatomiquement.
- Obs. 2599 : I.M. antérieure - apparition d'une I.A.
- Obs. 3441 : R.A. antérieur - apparition d'une I.A. d'augmentation rapide.
- Obs. V 488 : I.A. modérée - augmentation brutale de l'I.A. évoquant la perforation valvulaire.

Ainsi, quatre insuffisances aortiques, deux insuffisances mitrales et deux rétrécissements aortiques traduisent dans notre statistique les remaniements anatomiques subis par les valvules au cours de

l'évolution de l'endocardite traitée. S'il y a peu à s'étonner devant les insuffisances valvulaires constituées ou très aggravées, par contre, **nous voudrions insister sur la constitution d'un rétrécissement aortique.** L'endocardite infectieuse subaiguë a dès longtemps été considérée comme susceptible de guérir parfois en laissant derrière elle une sténose aortique hautement calcifiée. C'était l'opinion soutenue par Libman dès 1925. Nous verrons, à propos de l'étude anatomo-pathologique, sur quels arguments s'appuient divers auteurs (Moore A., Von Albertini) pour démontrer la validité de cette hypothèse. Nous croyons en apporter une illustration clinique nette. Dans un cas (S 512), le rétrécissement aortique s'est constitué lentement dans l'ombre d'une insuffisance aortique probablement primitive et sa calcification commence à se traduire radiologiquement cinq ans après la guérison. Dans le deuxième cas, la sténose aortique a évolué cliniquement dans l'ombre d'une triple association lésionnelle d'une insuffisance aortique et d'une maladie mitrale, mais elle a été vérifiée anatomiquement et est apparue alors indiscutablement calcifiée.

Tel est l'aspect qu'ont pris pour nous les remaniements valvulaires au cours de l'évolution dans le sens de l'aggravation.

#### **b) Régression des signes valvulaires.**

Si les modifications se font donc, en règle, vers l'aggravation, on peut retrouver çà et là quelques évolutions régressives.

R. Raynaud signale, au cours d'une endocardite subaiguë abac-tériémique, l'apparition d'un souffle d'insuffisance aortique entièrement régressif à mesure que se précisait la guérison.

Matthew a également noté l'influence très favorable de l'ulcération cicatricielle dans deux rétrécissements pulmonaires.

Nous avons constaté (obs. S 142) la régression d'un souffle diastolique d'insuffisance aortique dont l'intensité est passée en quelques mois, pendant la convalescence, de 4 à 1,5 sur 10.

Ces cas doivent être rapprochés des observations anciennes de Touroff mentionnant l'obstruction de canal artériel perméable.

**En conclusion,** il serait très arbitraire de penser que la variabilité des signes valvulaires est la règle au cours de l'endocardite traitée puisque sa fréquence ne dépasse pas 10 à 15 % des cas. Ce n'est pourtant plus une éventualité exceptionnelle. Enfin — et ce n'est peut-être pas le point le moins important — cette étude

permet de faire entrer l'endocardite infectieuse guérie dans les facteurs étiologiques rares du rétrécissement aortique calcifié.

## 2° L'ÉVOLUTION ANATOMO-CLINIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Plus que tout autre signe ou complication, l'insuffisance cardiaque mérite d'être étudiée sous le triple point de vue clinique, anatomo-pathologique, et pathogénique, car sans être monolithique, elle possède une individualité indiscutable.

### a) Aspects cliniques de l'insuffisance cardiaque.

Nous ne voulons pas entreprendre une description minutieuse de l'insuffisance cardiaque au cours de la maladie d'Osler et nous nous contenterons de préciser ses circonstances d'apparition au cours de l'évolution et de discuter les relations qui paraissent l'unir parfois à tel ou tel geste thérapeutique. Nous distinguerons donc trois éventualités selon que la complication est apparue avant le début, au cours ou après l'achèvement du traitement antibiotique. Cette classification ne fait intervenir que des facteurs chronologiques et évolutifs. Bertrand, dans sa thèse, a adopté un classement différent en étudiant les insuffisances cardiaques oslériennes contemporaines de l'infection, les insuffisances méta-oslériennes, les insuffisances para-oslériennes thérapeutiques, conséquences du traitement anti-infectieux. Ce plan repose sur un mélange de notions cliniques et pathogéniques puisque les insuffisances oslériennes et para-oslériennes surviennent au même stade, celui de l'infection en cours, et puisque d'autre part les insuffisances para-oslériennes thérapeutiques sont isolées sur des données pathogéniques à l'intérieur d'un cadre évolutif. Enfin, lorsqu'on cherche à analyser les documents publiés, c'est sur la base de l'évolution sous traitement que l'on peut réunir actuellement le maximum de résultats comparables et c'est pour cela que nous avons adopté ce point de départ.

#### 1. Insuffisance cardiaque pré-thérapeutique.

Quelques chiffres fixent la fréquence et la gravité de cette éventualité. Donzelot et Le Bozec l'ont rencontrée 16 fois sur

202 cas, soit dans 7,8 %, plus volontiers dans les formes à hémocultures négatives et dans les formes apparemment primitives. Quatorze malades sur seize sont morts plus ou moins rapidement.

Camelin et Noger ont eu 9 décès sur 11 cas d'endocardite infectieuse à hémocultures négatives présentant avant le traitement des signes d'insuffisance cardiaque. Encore les deux survivants, prisonniers allemands rapatriés, ont-ils été perdus de vue.

Cates et Christie ont constaté une insuffisance cardiaque avant le traitement dans 94 cas sur 408, soit 23 %. Sur ces 94 malades, 62 avaient une insuffisance cardiaque modérée, 49 sont morts, soit 79 % ; 32 avaient une insuffisance sévère, 31 sont morts, soit 97 %.

Les chiffres de Broustet sont de 16 cas d'insuffisance cardiaque pré-thérapeutique sur 33 cas, soit 50 % environ.

Dans notre statistique, nous comptons 18 cas d'insuffisance cardiaque pré-thérapeutique, soit 21,9 %. Quatorze de ces malades sont morts. Le cas particulier des endocardites infectieuses survenant sur un cœur en défaillance est aussi grave qu'il est heureusement rare : Donzelot ne relève que 4 cas sur 202 de cette éventualité (1,9 %). Ces quatre malades sont morts. Mais le pronostic n'est peut-être pas, en fait alors aussi régulièrement fatal. Deux de nos malades étaient en état d'insuffisance cardiaque avant la greffe infectieuse. Tous les deux ont survécu. Une observation personnelle du Professeur Froment, qui n'entre pas dans la statistique que nous analysons, est également évocatrice à cet égard : obs. 4718 (Prof. Froment) :

Malade présentant une maladie mitrale ayant entraîné, dès novembre 1949, une arythmie complète et une défaillance cardiaque. En 1952, greffe d'endocardite infectieuse à hémoculture positive qui guérit et laisse un état cardiaque absolument inchangé.

Soulignons au passage l'assez grand écart entre les pourcentages respectifs de divers auteurs. C'est qu'en cette matière, il est difficile de rester entièrement objectif et de fixer une frontière exacte aux petits signes d'insuffisance.

Le traitement n'a donc qu'une prise très médiocre sur l'insuffisance cardiaque apparue avant sa mise en œuvre. Il faut néanmoins distinguer deux éventualités différentes :

Si le traitement antibiotique ne vient pas à bout rapidement de l'élément infectieux, la maladie s'aggrave très vite malgré le traitement toni-cardiaque et le sujet meurt en quelques semaines

dans une grande scène d'insuffisance cardio-rénale, souvent compliquée encore d'embolies variées.

Si, au contraire, on vient à bout de la septicémie, l'insuffisance cardiaque régresse parallèlement à l'infection, mais cette régression est rarement complète, le malade est devenu en règle un grand cardiaque qui meurt souvent en un ou deux ans. On a vu que le pourcentage des guérisons est très réduit.

Ainsi, une des caractéristiques de l'insuffisance cardiaque oslérienne survenue avant le début du traitement, c'est sa résistance presque absolue au traitement toni-cardiaque et sa réponse, rarement totale et définitive, mais souvent notable, aux antibiotiques dont l'effet cardiotonique indirect est indiscutable.

## 2. Insuffisance cardiaque para-thérapeutique.

Il s'agit donc, en somme, d'une insuffisance cardiaque qui apparaît malgré le traitement anti-infectieux et pendant ce traitement.

Pour Donzelot, ce type d'insuffisance cardiaque a été rencontré dans 29 cas sur 186 malades ne présentant pas d'insuffisance cardiaque avant le traitement, soit dans 15,5 %. Il s'agissait 14 fois de formes à hémoculture négative et 4 fois de formes apparemment primitives. 23 échecs immédiats ont été enregistrés et il n'y a eu finalement que deux survivants certains avec, donc, des taux de mortalité immédiate de 79 % et totale de 89 %.

Christie rapporte des résultats tout à fait semblables : 16 fois l'insuffisance cardiaque apparaît au cours du traitement de 109 patients qui n'en présentaient aucun signe au départ, soit dans 14,6 % et la mortalité totale est alors de 81 %.

Dans notre statistique, nous comptons six cas d'insuffisance cardiaque para-thérapeutique sur 64 malades qui n'en présentaient pas jusque-là, soit dans 9,4 % environ. Nous sommes surpris de constater que deux de ces sujets seulement sur six sont morts. Mais c'est là l'inconvénient de juger les faits sur un nombre trop faible de cas.

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque para-thérapeutique apparaît donc lui aussi très sombre dans l'ensemble.

Parmi ces insuffisances cardiaques para-thérapeutiques, quelques auteurs considèrent que certaines sont provoquées par le traitement anti-infectieux.

Pour Bertrand, « l'insuffisance cardiaque para-oslérienne thérapeutique » « s'installe parallèlement à la mise en œuvre des antibiotiques... L'apparition d'une hyposystolie ou son aggravation consécutive à la thérapeutique, l'allure clinique générale soudain modifiée, l'éventualité d'un choc, l'apparition de phénomènes allergiques, l'accentuation rapide des symptômes permettent le plus souvent de suspecter l'origine des phénomènes observés ».

Sans nier l'existence d'observations assez troublantes à cet égard, on est obligé de reconnaître que cet aspect clinique d'une insuffisance cardiaque progressant avec le traitement et disparaissant avec lui (Giraud, Cazal, Loubatières) reste exceptionnel. Nous ne l'avons jamais rencontré. Et parmi ces observations rares, encore faut-il faire la part de véritables chocs d'origines diverses d'autant plus redoutables qu'ils surviennent chez des sujets à équilibre circulatoire fragile, mais entrant plus dans le cadre des accidents thérapeutiques que dans celui de l'évolution de l'insuffisance cardiaque au cours de l'endocardite infectieuse traitée. Deux de nos malades sont morts ainsi en cours de traitement sans que la faillite cardiaque soit apparue au premier plan d'un drame qui fut global.

Nous ne pensons donc pas que l'on puisse séparer ces cas en deux groupes selon qu'ils sont provoqués par le traitement ou qu'ils évoluent malgré lui. Certes, les antibiotiques sont alors, et là comme ailleurs, souvent impuissants. La démonstration de leur éventuelle responsabilité reste à faire et par contre ils possèdent à leur actif quelques beaux succès.

### **3. Insuffisance cardiaque post-thérapeutique.**

Ce sont là les insuffisances méta-oslériennes de Broustet ou secondaires de Donzelot qui apparaissent chez des malades apparemment débarrassés de tout élément infectieux.

Leur fréquence est diversement appréciée.

Donzelot les rencontre dans 14 cas sur 153 survivants (9,1 % des survies) et dans un délai de 3 à 68 mois.

Cates et Christie les voient apparaître dans 4 % des cas guéris depuis six mois ou plus.

Broustet les estime à 10 à 20 % des cas apparemment guéris et Pillsbury et Fiese à 30 % avec un recul de 35 mois.

Enfin, sur 24 patients décédés après six mois de guérison apparente, Cates et Christie estiment que la mort est due à l'insuffisance cardiaque dans 19 cas (79 %).

Nous avons réuni 10 cas d'insuffisance post-thérapeutique sur 64 malades ayant survécu après le traitement. Six fois, cette insuffisance est apparue dans les trois mois et quatre fois dans un délai de 18 mois, 3, 4 et 5 ans. La mort est survenue six fois sur dix, et plus particulièrement 4 fois sur 6 cas d'insuffisance précoce.

Donzelot a proposé d'établir une distinction entre les insuffisances cardiaques secondaires précoces apparues dans un délai de 3 à 12 mois et les insuffisances secondaires tardives apparues dans un délai de 1 à 5 ou 6 ans. Les premières seraient d'évolution très sévère et la mort surviendrait alors malgré les tonicardiaques en 3 mois à 2 ans. Les secondes seraient, au contraire, moins graves et susceptibles en particulier de se stabiliser grâce aux tonicardiaques. Cette individualisation des insuffisances tardives a l'avantage de souligner qu'après un ou deux ans, il devient difficile de faire la part de ce qui revient à l'endocardite infectieuse ou aux lésions valvulaires pré-existantes, ou même à une reprise de l'évolution rhumatismale dans le déterminisme de l'insuffisance cardiaque et l'on conçoit bien que ces insuffisances tardives doivent avoir un comportement et un pronostic ne sortant pas de l'ordinaire. Par contre, les insuffisances post-thérapeutiques apparues dans le cours de la première année nous paraissent susceptibles de réagir, soit au traitement tonicardiaque, soit au traitement antibiotique.

Une observation, qui ne fait pas partie de notre statistique, illustre la première éventualité :

M. Cha... (obs. Prof. Froment, personnelle). Endocardite infectieuse à streptocoque greffée en mai 1945 sur une petite insuffisance aortique ancienne. Le traitement entraîne la guérison mais, quelques jours après sa terminaison, il apparaît un souffle d'insuffisance mitrale organique et une dilatation cardiaque. Le traitement digitalique stoppe la dilatation cardiaque et cinq ans après, en 1954, l'état reste identique.

De même, dans l'observation S 67 de notre statistique, le malade a présenté, quelques mois après la guérison, un épisode d'insuffisance cardiaque indiscutable et spontanément curable.

R. Froment a attiré l'attention sur la deuxième éventualité de régression d'une insuffisance cardiaque tardive apyrétique grâce aux antibiotiques.

#### 4. Aspects cliniques et électro-cardiographiques.

Il y a peu à dire sur l'aspect clinique de l'insuffisance cardiaque oslérienne.

Les signes de stase dans la grande et la petite circulation s'associent de façon capricieuse. Djordjevic a constaté dans 80 % de ses cas un bruit de galop.

Nous voudrions souligner pourtant un fait d'auscultation et un fait radiologique.

Il est indispensable de surveiller les signes sthétoscopiques valvulaires avec une particulière attention chez un malade qui présente une défaillance d'installation récente. On aura ainsi l'occasion de surprendre la constitution de gros souffles signant une perforation valvulaire.

La radiologie permet surtout de constater avec quelle rapidité se constitue et évolue une dilatation cardiaque devenant parfois énorme.

L'étude électro-cardiographique, reprise par de nombreux auteurs (Mouquin, Donzelot, Djordjevic, Allsbury et Fiese, Saphir, Katz et Gore), ne s'avère pas fructueuse sous l'angle évolutif et thérapeutique. Pourtant Donzelot, et Le Bozec insistent sur la fréquence relative et la gravité des blocs de branche.

Sur 202 cas, ils ont relevé 28 blocs gauches complets (4) ou incomplets (24) et 7 blocs droits complets (2) ou incomplets (5). Sur ces 35 malades, 18 sont morts dans l'insuffisance cardiaque. Il faut souligner que les blocs sont apparus avant, pendant ou après le traitement, annonçant, accompagnant dans tous les cas l'insuffisance cardiaque vite mortelle.

#### 5. Aspect d'ensemble de l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

Il ne semble, en fin de compte, pas très légitime d'envisager sous des rubriques séparées les insuffisances cardiaques qui apparaissent aux différents stades évolutifs.

— L'incidence de cette complication n'est pas tellement différente suivant les stades, puisqu'elle est de :

- 7,8 à 23 % avant le traitement,
- 14,6 à 15,5 % pendant le traitement,
- 4 à 30 % après le traitement.

A cette dernière période, en fait, le pourcentage réel est probablement plus près de 4 % que de 30 %, chiffre très aberrant par rapport à la majorité des statistiques.

La gravité est la même quelle que soit la date d'apparition puisque la mortalité est d'environ :

- 81 % à 97 % pour les insuffisances cardiaques de la période pré-thérapeutique.
- 81 % à 89 % pour les insuffisances cardiaques de la période thérapeutique.

— Les insuffisances cardiaques secondaires précoces ont enfin un pronostic tout aussi sombre.

— Quant aux insuffisances cardiaques secondaires tardives, nous avons vu que si leur pronostic d'ensemble est moins sombre, on peut hésiter parfois à les faire entrer dans le cadre des insuffisances cardiaques dues à l'endocardite infectieuse.

— L'influence de la thérapeutique est enfin très comparable à tous les stades de la maladie d'Osler puisque :

— les tonicardiaques n'ont qu'une action assez médiocre et peu durable, mis à part le cas très particulier de certaines insuffisances cardiaques secondaires.

— les antibiotiques sont à peu près seuls capables d'obtenir l'effacement total et définitif de ces insuffisances cardiaques (dans un petit nombre de cas, il est vrai). Ceci reste vrai même lorsque l'élément inflammatoire paraît très réduit ou même absent (cas de Froment).

Le pronostic est si péjoratif que la seule constatation d'un galop chez un malade traité fait immédiatement tomber les chances de guérison de 6 à 7 à 1 sur 10.

Ainsi, nous pensons qu'il n'y a plus actuellement grand intérêt à maintenir la classification que nous avons utilisée pour notre étude placée uniquement sur le plan évolutif et thérapeutique.

A notre sens, **en dehors des cas particuliers exceptionnels de « l'insuffisance cardiaque para-oslérienne thérapeutique »** et de

**l'insuffisance cardiaque secondaire tardive** (dont le rapport avec l'endocardite infectieuse est lointain et lâche), on peut, dans une vue perspective un peu élevée ne reconnaître qu'un aspect évolutif :

**L'insuffisance cardiaque qui s'installe à l'occasion d'une maladie d'Osler, quelquefois curable par les antibiotiques, en règle peu sensible aux tonicardiaques, conduit neuf fois sur dix à la mort dans un délai très court de un mois à deux ans.**

Nous ne méconnaissons pas pour autant les mécanismes variés de cette insuffisance cardiaque et nous essaierons de les analyser dans un autre chapitre.

Mais à la complexité pathogénique s'oppose la brutale simplicité de l'évolution clinique schématique.

Pourquoi d'ailleurs des altérations cardiaques variées, mais très graves, chacune séparément, auraient-elles donc en définitive des pronostics très différents les uns des autres ?

## **b) Aspects anatomiques de l'insuffisance cardiaque. Lésions du myocarde (1).**

Ce que nous avons dit du parallélisme que l'on constate parfois entre l'apparition d'une défaillance cardiaque et de signes stéthoscopiques traduisant une perforation valvulaire, permet aisément de comprendre que ces aspects anatomiques peuvent englober des lésions endocardiques. De même, cette étude anatomique devrait, pour être complète, déborder sur les lésions coronariennes éventuelles. Néanmoins, pour éviter des redites, nous nous limiterons ici à l'étude des lésions du myocarde qui suffisent à expliquer la majorité des insuffisances cardiaques et ne conditionnent que ce type de complication.

### **I. Etude macroscopique.**

Elle n'apporte, le plus souvent, que peu de renseignements. Si l'on excepte les constatations banales de l'hypertrophie des parois ventriculaires et de la dilatation des cavités, ce que l'on peut voir

(1) Il nous faut ici remercier très vivement le Docteur A. PERRIN qui a procédé à l'étude histologique des documents que nous avons utilisés et qui nous a fait très largement profiter de ses conseils et de sa vaste expérience dans le domaine de l'anatomie pathologique cardio-vasculaire.

parfois, ce sont des modifications que l'on a coutume de rencontrer dans les atteintes coronariennes, pâleur généralisée du muscle, larges zones d'infarctissement récent ou, plus volontiers, cicatrices fibreuses multiples donnant au myocarde un aspect blanchâtre un peu tigré. Un certain degré d'œdème musculaire peut également être visible à la coupe.

Nous avons cru devoir rattacher à l'étude des lésions endocardiques, celle des grands abcès sous-endocardiques rapportés par certains auteurs.

## 2. Etude histologique.

Cette étude est beaucoup plus instructive puisqu'au terme d'une recherche minutieuse portant sur 76 cœurs, Saphir peut conclure que pas un seul n'était indemne de lésions microscopiques.

Nous classerons les altérations rencontrées de la façon suivante :

- myocardite interstitielle,
- myocardite parenchymateuse,
- abcès microscopiques et équivalents,
- lésions vasculaires et péri-vasculaires,
- lésions ischiémiques,
- lésions rhumatismales.

Nous dirons ensuite un mot de leur groupement.

Nous ne disposons pas malheureusement d'une étude histologique personnelle d'ensemble et nous nous contenterons de verser au débat quelques exemples puisés dans nos documents anatomopathologiques.

### a) La myocardite interstitielle.

C'est l'expression majeure de la fibrose interstitielle si fréquente sur les coupes. Saphir, Djordjevic, signalent l'avoir rencontrée très fréquemment et de façon diffuse contrairement aux constatations de Jouve qui l'avait, avant les antibiotiques, trouvée limitée aux couches sous-endocardiques et sous-péricardiques.

Le premier stade de cette myocardite retrouvé surtout sur des pièces provenant de sujets mal traités ou résistants aux antibioti-

ques est constitué (Saphir) par un **œdème interstitiel** (fig. 1) qui englobe des **amas cellulaires de formule bigarrée** associant une majorité de polynucléaires à une forte minorité de lymphocytes. Cette opinion de Saphir concernant la prédominance des poly-

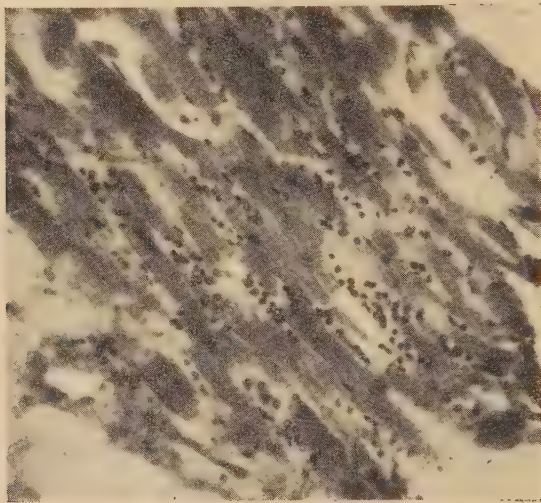


Fig. 1. — Obs. Deramb... (H 145).  
Aspect de myocardite interstitielle aiguë de l'endocardite infectieuse. Noter l'infiltration cellulaire interstitielle et les stigmates concomitants d'altération parenchymateuse (en particulier ségrégation des fibres).

nucléaires est en contradiction avec les constatations de Jouve, de Libman, de Friedberg, et avec celles que nous avons pu faire : la population cellulaire semble le plus souvent riche en lymphocytes, en plasmocytes et en histiocytes. C'est ainsi que cette myocardite nous paraît englober fréquemment « quelques îlots inflammatoires sous forme d'éléments cellulaires groupés au nombre d'une cinquantaine environ et formés essentiellement de cellules rondes avec quelques lymphocytes, mais sans polynucléaires » (Compte rendu H 145).

Cette myocardite interstitielle peut prendre, pour Saphir, un **caractère phlegmoneux** dans des zones myocardiques les plus proches des valvules atteintes. Des germes sont fréquemment ren-

contrés dans ces lésions qui doivent être considérées comme une extension directe du processus suppuratif alors que d'ordinaire aucun germe n'est retrouvé dans les régions plus éloignées du myocarde.

Le deuxième stade de cette myocardite qui correspond à des pièces provenant de malades longuement traités et morts d'insuffisance cardiaque dans la règle est constitué par une **fibrose** et une **sclérose interstitielles diffuses**. Cette fibrose se dispose en

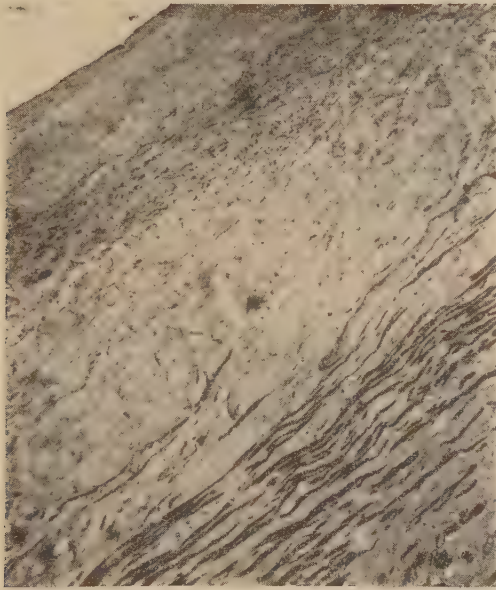


Fig. 2. — Obs. Mart... (H 43).  
Sclérose sous-endocardique envahissant largement le myocarde sous-jacent. La sclérose est ici du type vieilli, anhiste, mais garde encore dans les zones les plus superficielles quelques éléments inflammatoires.

larges travées dissociant les trousseaux de fibres intactes. Elle adopte assez volontiers, nous semble-t-il, une **topographie sous-endocardique** comme dans ce cas (fig. 2) : « La paroi postérieure du ventricule gauche présente des altérations beaucoup plus importantes avec, en un point, une plaque scléreuse sous-endocardique envoyant en profondeur de nombreuses travées fibreuses

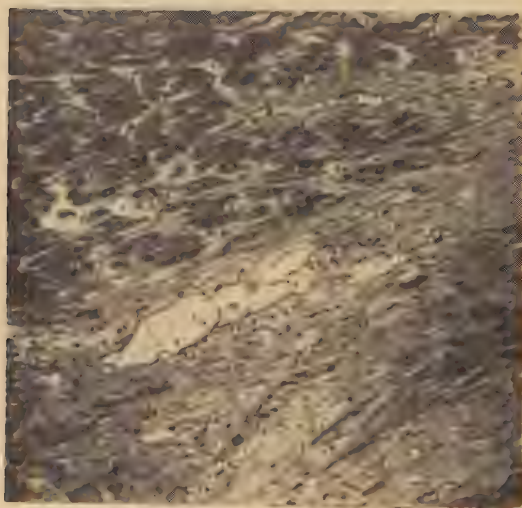


Fig. 3 et 4. — Obs. Fab... (H 96).  
Deux aspects des lésions interstitielles du myocarde :  
sclérose mutilante ne conservant que très peu de  
stigmata inflammatoires (fig. 3). Néocapillaires  
réalisant soit des fentes vasculaires soit des lacs  
parfois géants.

dissociant complètement le muscle. En un point de la paroi antérieure du ventricule gauche, importante sclérose sous-endocardique formant une bande mais ne pénétrant pas le muscle » (Compte rendu H 43).

En pratique, ces deux stades de myocardite interstitielle fraîche et fibreuse s'associent plus ou moins sur les coupes. Ce **mélange de lésions d'âges différents** est même souvent une des caractéristiques de la myocardite interstitielle dans l'endocardite infectieuse traitée comme en témoigne le cas suivants (fig. 3 et 4) : « Le myocarde ventriculaire gauche (4 fragments) présente, à côté de zones strictement normales, des plaques de sclérose soit anciennes en nappes ou en bandes, soit beaucoup plus jeunes comportant alors d'assez nombreuses cellules inflammatoires ; à la périphérie, hypervascularisation considérable et œdème du muscle. Il n'a pas été vu de lésions vasculaires » (Compte rendu H 96). Dans l'impossibilité où l'on se trouve habituellement de déterminer histologiquement l'origine d'une fibrose, la coexistence de lésions jeunes et anciennes prend une valeur particulière.

#### b) La myocardite parenchymateuse.

Elle est essentiellement **fibrillaire et destructive** et elle reste relativement rare. Elle se manifeste par de petites places de **nécrose aiguë sans réaction cellulaire**. Les composants cytoplasmiques subissent, pour Saphir, plus d'altérations dégénératives que les noyaux des fibres musculaires. Djordjevic décrit une dégénérescence grumelleuse, de la myolyse, de la nécrose. Elle peut constituer le principal du dégât anatomique comme dans notre observation (V 667) : « Le myocarde ventriculaire gauche présente d'évidentes altérations diffuses mais surtout marquées sur la face antérieure et sur le bord gauche. Il s'agit surtout d'altérations parenchymateuses : un grand nombre de fibres sont altérées (fig. 1, p. 19.). Il s'agit soit de ségrégation, soit d'aspect trouble du protoplasme, mais surtout de vacuolisation des fibres. Ces vacuoles optiquement vides sont soit isolées, soit groupées dans les mêmes fibres qui ont alors un aspect en chapelet ou en sac plein de billes. Cet aspect très particulier est très commun sur les coupes. Ce n'est pas un artefact, car certaines zones sont normales. Il n'existe aucune lésion inflammatoire. Les réactions

interstitielles sont aussi très modérées et limitées à quelques rares zones de sclérose fine réticulée, quelques bandes conjonctives d'aspect très récent en particulier dans les zones sous-endocardiques ».

Quel est le devenir de cette myocardite nécrosante ? Elle peut, pour Della Santa, et Macle, évoluer ultérieurement vers la fibrose.

### c) Les abcès microscopiques et leurs équivalents.

Conséquence directe d'une implantation bactérienne, ils passent volontiers par un premier stade caractérisé par un amas interstitiel de polynucléaires, étroitement tassés sans nécrose, donnant ensuite naissance à un micro-abcès. La suppuration ne se voit pratiquement pas au sein même du myocarde ventriculaire.



Fig. 5. — Obs. Mart... (H 43).  
Micro-abcès du myocarde.

L'exemple suivant est assez typique de telles lésions (fig. 5) : « La pointe du ventricule gauche montre de vastes plages formées de fibrine récente avec quelques points hémorragiques et bourrées d'éléments inflammatoires constitués, pour la plupart, par des polynucléaires dégénérés. De telles formations sont assez étendues, occupant parfois plusieurs champs microscopiques consé-

cutifs et ont une disposition rameuse, s'insinuant dans les espaces interfasciculaires. A la périphérie, il existe une légère capsule conjonctive formant coque et séparant les zones abcédées du myocarde ambiant qui est à son contact particulièrement œdémateux mais non inflammatoire » (Compte rendu H 43).

#### d) Les lésions vasculaires et péri-vasculaires.

Elles sont **très difficiles à différencier de la myocardite interstitielle** car, à un stade précoce, elles sont constituées essentiellement par des **amas histiocytaires péri-vasculaires**. Il existe ensuite **toutes les transitions jusqu'à la fibrose périvasculaire** qui représente le stade ultime de leur évolution. Occasionnellement, les vaisseaux qui centrent les lésions, montrent un faible degré de prolifération endothéliale.

Ces lésions nous sont apparues très rares sur les coupes que nous avons étudiées.

#### e) Les lésions ischiémiques.

Elles sont représentées par des **micro-infarctus d'âge variable**, souvent anciens avec revascularisation ou transformation fibreuse. La multiplicité des lésions est la règle. On a pu noter une incrustation de calcium ou de fer.

Mais l'on sait la difficulté qu'il y a à identifier correctement ces micro-lésions et il semblerait prudent de ne parler de lésions ischiémiques que lorsque l'on possède la certitude de l'existence de lésions artérielles.

#### f) Les lésions rhumatismales.

Malgré le caractère paradoxal que peut revêtir au premier abord l'évocation de telles lésions anatomiques, on doit s'incliner devant les faits : avec des critères très stricts d'identification du nodule d'Aschoff, Saphir a découvert des lésions rhumatismales actives dans 6 cas sur 76 et Perry dans moins de 10 % des cas.

Encore est-on loin des chiffres rappelés par Y. Mac Ilwaine et atteignant 80 % (Hadfield et Garrod, 1942), ou même 100 % (Saphir et Wile, 1933-34). **Le pourcentage de 10 % semble plus**

**acceptable** si l'on tient compte de ce que, d'une part, l'incompatibilité ne nous semble plus totale sur le plan clinique entre endocardite infectieuse et rhumatisme articulaire aigu et de ce que d'autre part, le nodule d'Aschoff n'est pas, comme l'a bien montré récemment J. Blanc, un critère absolu d'évolutivité rhumatismale. Disons pourtant que sur les trop rares coupes que nous avons étudiées, **nous n'avons jamais rencontré d'image histologique qui, de près ou de loin, puisse évoquer le nodule d'Aschoff.** Nous regrettons de ne pouvoir conclure sur ce point particulier qui a son importance lorsqu'il s'agit d'évaluer la part d'une reprise rhumatismale dans la défaillance cardiaque précoce des endocardites infectieuses traitées avec succès.

#### g) Groupements lésionnels. L'anévrysme ventriculaire oslérien.

Les différents types de lésions s'associent le plus souvent et Saphir a rencontré pour 76 cœurs, 53 myocardites, 81 lésions péri-vasculaires, 36 lésions ischiémiques. La myocardite était associée 25 fois à des lésions ischiémiques, 25 fois également à des lésions péri-vasculaires et 11 fois aux deux.

#### Existe-t-il actuellement des modifications dans l'aspect des lésions myocardiques sous l'influence du traitement ?

Peu d'études comparatives précises permettent d'apprécier ce point délicat. E.L. Perry comparant les lésions myocardiques de 43 malades non traités et de 9 traités par la pénicilline **n'a pas noté de différence essentielle entre les deux séries, sous l'angle myocardique.** Djordjevic, Libman estiment, par contre, que le myocarde des sujets morts en état d'insuffisance cardiaque après guérison du syndrome infectieux présente un peu moins de lésions inflammatoires et plus de lésions fibreuses.

Nous voudrions enfin illustrer le caractère mutilant qui peut être réalisé par le groupement des lésions myocardiques en rappelant un cas d'**anévrysme ventriculaire oslérien** qui entre dans notre statistique et a déjà fait l'objet de la thèse de Jannel (obs. V 307) :

Endocardite infectieuse mitrale limitée, d'apparence primitive, à entérocoque. Stabilisation thermique relative par la pénicilline mais persistance d'une hémoculture positive. Mort subite en accès de tachycardie ventricu-

laire peu après. Anévrysme ventriculaire reconnu radiologiquement, situé à la partie postérieure et haute du ventricule gauche avec intégrité de l'endocarde et du réseau coronarien correspondant. A l'autopsie, la partie haute et postérieure du ventricule gauche est frippée, de paroi très amincie, se laissant refouler aisément au doigt. Après ouverture du cœur, la paroi ventriculaire apparaît, en effet, réduite en cette partie à une mince plaque fibreuse de 2 ou 3 millimètres d'épaisseur. On voit le jour à travers la paroi ayant exactement l'aspect d'une plaque fibreuse post-infarctoïde. L'enfoncement se produit juste au-dessous du pilier postérieur de la mitrale qui, très volumineux, est indemne. L'endocarde de la partie ectasiée est absolument normal. On a la surprise de constater que la grosse branche coronarienne irriguant la région fibreuse est parfaitement souple. L'injection lipiodolée de l'ensemble du réseau coronarien ne décèle aucune oblitération. On se trouve donc en présence d'un gros foyer de myocardite subaiguë anormalement mutilante, en transformation scléreuse, avec refoulement secondaire anévrysmatique de la paroi détruite.

En plusieurs points de la masse ventriculaire gauche sous-jacente, aspects blanchâtres, un peu tigrés, témoignant de l'existence d'altérations disséminées d'intensité moindre.

**Histologiquement**, le fragment de paroi anévrysmale est constitué d'un tissu fibreux peu inflammatoire au sein duquel existent encore quelques éléments musculaires. Un petit vaisseau apparaît anciennement thrombosé. Sur les autres fragments du ventricule, nappes fibreuses denses de petite taille, non systématisées, entourées de quelques éléments inflammatoires. Les gros vaisseaux paraissent intacts mais il existe quelques petits vaisseaux thrombosés.

Ainsi, **un anévrysme ventriculaire peut constituer l'aboutissement exceptionnel des lésions de myocardite constatées au cours de l'endocardite infectieuse.** Le traitement antibiotique qui accélère la cicatrisation des lésions aiguës de myocardite pourrait peut-être faciliter l'apparition d'une sclérose extensive. En prolongeant l'évolution, il laisse à tout le moins aux lésions scléreuses le temps d'apparaître et de s'exprimer cliniquement.

Au total, l'étude anatomique fait ressortir **l'étendue des lésions myocardiques, les types très divers des processus pathologiques**, quelle que soit la prédominance des atteintes réellement diffuses comme la myocardite ou en foyers mais multiples, comme les lésions péri-vasculaires, **la multiplicité des atteintes dans le temps**, comme en témoigne la présence simultanée de lésions d'âges différents, enfin **la tendance évolutive vers la sclérose**, processus cicatriciel, indélébile, irréversible, mutilant, lourd de conséquences ultérieures.

### c) La pathogénie de l'insuffisance cardiaque.

Au terme de l'étude des aspects cliniques et anatomo-pathologiques de l'insuffisance cardiaque survenant au cours des endocardites infectieuses traitées, il ne nous semble pas indifférent d'envisager le mécanisme de ces complications et d'en tirer les conclusions qui s'imposent sous l'angle thérapeutique.

Sans entrer dans tous les détails d'une pathogénie qui est parfois évidente en face de certains accidents, nous nous limiterons à la discussion des points qui nous semblent les plus controversés.

L'insuffisance cardiaque oslérienne a suscité beaucoup d'interprétations pathogéniques reposant sur des arguments plus ou moins valables. Ces pathogénies diverses peuvent, à notre sens, être classées en quatre groupes d'importance inégale :

- les myocardites infectieuses, toxiques ou rhumatismales,
- les altérations coronariennes,
- le cœur pulmonaire,
- l'asystolie mécanique due surtout aux délabrements valvulaires.

#### I. Les myocardites.

C'est évidemment l'hypothèse de la myocardite qui vient tout d'abord à l'esprit lorsqu'on envisage cette question.

La maladie d'Osler est avant tout une maladie infectieuse et il est séduisant d'établir des comparaisons avec les insuffisances cardiaques retrouvées dans d'autres infections comme la diphtérie, ou la typhoïde. Le parallélisme n'est pourtant qu'apparent et ne saurait être poussé trop loin. La myocardite infectieuse ne résume pas toutes les myocardites rencontrées ici et il faut faire une assez large part au facteur toxique — pris ici dans le sens le plus large — voire au facteur rhumatismal.

### a) La myocardite infectieuse.

Cette notion communément admise actuellement repose essentiellement sur des bases anatomo-pathologiques et thérapeutiques. Nous ne pensons pas, en effet, que les faits cliniques ou électro-cardiographiques aient suffisamment de spécificité pour garder quelque valeur dans une maladie susceptible d'entraîner des désordres identiques par d'autres mécanismes : le galop n'a jamais été synonyme de myocardite et quelle valeur pathogénique accorder ici à un bloc de branche lorsque par ailleurs une endocardite septale ou un infarctus peuvent être en cause ?

Les lésions anatomo-pathologiques, par contre, qui associent volontiers de multiples foyers inflammatoires nodulaires interstitiels ou à type de micro-abcès, sont beaucoup plus évocatrices, voire décisives, surtout si l'on considère avec quelle relative fréquence on a pu y mettre en évidence des germes soit cultivables soit non cultivables, mais morphologiquement encore intacts.

La reproduction expérimentale de ces lésions n'a fait que renforcer la conviction qui naît de l'étude anatomo-pathologique chez l'homme (Jouve).

Le traitement antibiotique apporte à la notion de myocardite infectieuse un argument de plus : **des observations peu nombreuses mais indiscutables confirment la possibilité de régression de l'insuffisance cardiaque sous l'influence d'un traitement intensif** (Froment).

Il reste à expliquer certains faits troublants :

— **Comment admettre que des lésions conditionnées par l'infestation microbienne du myocarde résistent aussi souvent au traitement anti-infectieux ?** Il faut là encore reprendre l'étude anatomique. La majorité des lésions étudiées ont un caractère cicatriciel, fibreux, partant irréversible. La sclérose et la fibrose étouffent le myocarde sain. Aucun antibiotique n'a jamais transformé une cicatrice en tissu sain, la guérison ne peut être obtenue qu'au prix d'altérations définitives. On comprend donc que la guérison de l'insuffisance cardiaque ne soit possible que dans les cas trop rares où l'infestation myocardique longtemps répétée n'a pas été trop diffuse. On conçoit aussi que l'insuffisance cardiaque apparaisse après la guérison de l'élément infectieux lorsque la fibrose et la sclérose, parfois plus mutilantes, ont succédé aux foyers inflammatoires.

— Comment concevoir ensuite la régression parfois constatée grâce à la reprise du traitement antibiotique d'une insuffisance cardiaque survenant chez un malade débarrassé de tout élément infectieux apparent ? Il faut rapprocher ces faits de la découverte dans le myocarde de sujets morts en état d'insuffisance cardiaque après la régression du syndrome infectieux, de germes encore vivants puisque cultivables. Force est donc d'admettre la persistance dans quelques cas d'une infestation myocardique cliniquement muette : **la myocardite infectieuse semble capable d'une évolution autonome torpide.**

Une conséquence pratique se dégage enfin du caractère irréversible de la plupart des lésions myocardiques : c'est la **nécessité de traiter les malades avant l'installation de ces lésions.** L'impératif catégorique du traitement précoce ressort d'ailleurs nettement des études statistiques faites par divers auteurs, comme nous le verrons.

— La myocardite infectieuse de la maladie d'Osler repose donc sur un faisceau d'arguments solides. C'est un élément fondamental de l'insuffisance cardiaque oslérienne mais ce n'est pas le seul.

#### b) La myocardite toxique.

Cette notion tire son origine de constatations cliniques et anatomo-pathologiques.

C'est Duperié, en 1911, qui a attiré l'attention sur la gravité de l'état toxi-infectieux au cours de certaines endocardites infectieuses. Mais ce n'est qu'avec l'ère antibiotique qu'il a pu devenir important de faire la part du facteur toxique dans certaines insuffisances cardiaques oslériennes. Or, actuellement, **l'on ne peut guère invoquer cliniquement la myocardite toxique qu'en face d'accidents aigus ou suraigus survenant au cours du traitement antibiotique.** Il y a là un aspect relativement individualisé sur le plan clinique.

Froment, Monnet et Traeger ont notamment rapporté l'observation d'une malade qui présentait une endocardite infectieuse à entérocoque et qui a succombé, à la suite d'une absorption massive de chloromycétine, dans un état de choc intense avec effondrement tensionnel et tachycardie extrême. L'expérimentation conduite par Reilly a réalisé chez le cobaye, dans des conditions

analogues, le même tableau. D'autres auteurs ont également attiré l'attention sur la survenue d'accidents moins nets lors du début ou de la reprise du traitement antibiotique.

Il faut dire pourtant que l'anatomie pathologique est assez pauvre en documents précis évoquant la myocardite toxique. Ce que l'on trouve parfois, ce sont, nous l'avons vu, des lésions des fibres elles-mêmes vacuolisées, œdémateuses, à noyaux détruits. Mais ces lésions ne sont pratiquement pas isolées. Elles coexistent avec d'autres aspects inflammatoires, le plus souvent plus étendus et au total plus importants que les aspects « toxiques ».

Le mécanisme précis de la myocardite toxique, dont l'individualité clinique ne nous paraît pas douteuse, peut se concevoir de la façon suivante :

La maladie spontanée **non traitée** est provoquée presque toujours par des germes du groupe strepto-entérocoque qui sont peu ou pas toxigène. En dehors de l'intervention thérapeutique, il n'y a donc guère de place pour une action toxique importante.

Le myocarde n'exprime alors sa souffrance qu'au milieu d'un grand tableau d'épuisement organique qui n'a rien de spécifiquement myocardique ni toxique.

Par contre, au cours de la maladie **traitée**, l'éventualité d'une **libération massive d'endotoxines et de déchets microbiens**, sous l'influence d'une lyse brutale d'un grand nombre de micro-organismes par les antibiotiques, explique bien certains aspects cliniques aigus. La note myocardique, sans être jamais pure, est pourtant alors importante ou prédominante.

**La myocardite toxique doit donc être considérée comme un accident thérapeutique assez facilement évitable dès que l'on a pris conscience de son existence.**

### c) La myocardite rhumatismale.

**Certaines insuffisances cardiaques oslériennes sont-elles dues à une reprise de l'évolution rhumatismale ?**

Il y a là un problème capital tant du point de vue thérapeutique que pratique, mais bien difficile à résoudre faute d'un critère biologique net et indiscutable de la maladie de Bouillaud.

Cliniquement, nombre d'auteurs étrangers (Pillsbury et Fiese, Cates et Christie, Djordjevic) ou français (Donzelot, Mattew, Langeron) n'hésitent pas non seulement à poser la question, mais

encore à y répondre par l'affirmative. Nous n'avons, quant à nous, retrouvé aucun fait démonstratif dans les observations lyonnaises que nous avons compulsées.

L'étude anatomo-pathologique apporte, nous l'avons vu, des points de vue discordants. L'Ecole Anglo-Saxonne, peu exigeante en matière de nodule d'Aschoff et de stigmates rhumatismaux, a publié des statistiques qui pourraient paraître troublantes. Là encore, soulignons que nos documents ne nous offrent en aucun cas la moindre base de discussion d'une éventuelle myocardite rhumatismale.

Les arguments biologiques reposant sur l'étude des anti-streptokinases et de l'électrophorèse sont de trop fraîche date pour qu'on puisse encore en faire état. Disons pourtant que la lecture des premiers résultats publiés ne nous a rien apporté de réellement concluant.

Reste l'argument thérapeutique : l'efficacité de la cortisone dans certaines endocardites infectieuses à hémoculture généralement négative mais parfois à hémoculture positive, a permis à Djordjevic et plus récemment à L. Langeron, Girard et L. Croccel de soulever l'hypothèse suivante : la cortisone agirait dans les cas favorables non sur le processus bactérien de l'endocardite infectieuse, mais bien sur une reprise rhumatismale précoce ou même intriquée, au moins cliniquement, avec la maladie d'Osler. Mais nous devons dire que la lecture des observations ne nous a pas convaincus. Il est bien rare que la cortisone apporte des succès spectaculaires. Quand cela se produit, n'est-il pas abusif d'en déduire l'existence d'une myocardite rhumatismale ?

Il faut reconnaître pourtant que la discussion reste ouverte. Encore faudra-t-il l'alimenter ultérieurement en documents aussi complets que possible. En attendant, nous restons sceptiques.

## 2. Les séquelles coronariennes.

Il faut distinguer dans le mécanisme coronarien de la défaillance cardiaque deux choses un peu différentes.

Cliniquement, quelques observations permettent de rapporter à un infarctus ou à une série d'infarctus, souvent cliniquement latents, mais électriquement démontrés, une défaillance cardiaque d'installation rapide.

Bertrand, dans sa thèse, se fait l'écho d'une hypothèse qui rendrait l'allergie à la pénicilline responsable d'accidents coronariens survenant en cours de traitement et vite régressifs après l'arrêt de l'antibiotique. C'est ainsi que s'expliqueraient les cas publiés par Giraud, Cazal et Loubatières, Par Grandjean. Il semble toutefois que si la pénicilline est susceptible, comme le croient ces auteurs, de créer des troubles cardio-vasculaires d'origine allergique, ce sont là des faits vraiment exceptionnels.

Anatomiquement, la plupart des documents font état de cicatrices de micro-infarctus qui se surajoutent, en général, à de grosses lésions de myocardite interstitielle.

Ainsi, **le mécanisme « coronarien » de l'insuffisance cardiaque est-il rarement pur.** Plus souvent, il s'additionne à l'action du facteur proprement infectieux pour achever la décompensation d'un myocarde déjà fragile.

### 3. Le cœur pulmonaire.

Malgré certaines observations, de Donzelot en particulier, il n'y a là qu'un **facteur exceptionnel** d'insuffisance cardiaque dont l'importance propre est encore amoindrie par la coexistence fréquente d'atteintes myocardiques propres.

### 4. L'asystolie mécanique.

A côté de la myocardite, l'asystolie mécanique occupe une place de choix dans la pathogénie des insuffisances cardiaques oslériennes.

Cliniquement d'abord, nombreux sont les malades chez lesquels accentuation des signes valvulaires et apparition de la défaillance cardiaque vont de pair. Le cas le plus évocateur, sinon le plus fréquent, est celui de la **perforation sigmoïdienne aortique** annoncée par la brusque apparition ou recrudescence d'un gros souffle d'insuffisance aortique et suivie par une défaillance cardiaque, en règle irréversible. Parfois, après un stade plus ou moins prolongé d'asystolie, les tonicardiaques deviennent inutiles et l'équilibre circulatoire se rétablit mais pour combien de temps ?

Anatomiquement ensuite, parmi beaucoup d'autres constatations analogues, nous retiendrons, parce qu'infiniment évocateurs, les chiffres de Cates et Christie : **sur 53 malades morts en état**

suffisance cardiaque, 26 % présentait des dommages valvulaires très sévères.

d'insuffisance cardiaque, 26 % présentait des dommages valvulaires très sévères.

Il peut s'y associer parfois la surcharge liquidienne ou électrolytique provoquée par le traitement antibiotique surtout pénicillinique, principalement lorsqu'il est administré par perfusion intraveineuse. On conçoit que, comme l'ont signalé Morginson, Whipple, Montouchet, cette surcharge puisse accélérer la défaillance aiguë d'un myocarde à peine suffisant.

En conclusion, la pathogénie de l'insuffisance cardiaque oslérienne n'est pas univoque. La myocardite d'origine infectieuse a le premier rôle quel que soit le stade de l'évolution au cours duquel s'extériorise la défaillance. Pendant le traitement, des facteurs toxiques ou coronariens viennent parfois l'épauler. Après le traitement, les délabrements valvulaires interviennent également pour une part qui, pour être probablement réduite, a l'avantage d'être indiscutable.

### 3° L'ÉVOLUTION ANATOMO-CLINIQUE DES AUTRES COMPLICATIONS CARDIAQUES

A côté de l'asystolie et des signes valvulaires, d'autres manifestations peuvent émailler l'évolution de l'endocardite traitée. Mais leur importance pratique ainsi que leur fréquence sont bien moindres. Nous étudierons donc successivement :

- les accidents coronariens,
- le cœur pulmonaire aigu,
- les complications exceptionnelles.

#### a) Les accidents coronariens.

Nous procéderons successivement à une étude clinique, anatomique et pathogénique.

## I. Etude clinique.

**Leur fréquence** est difficile à apprécier sur les statistiques ne reposant pas entièrement sur des constatations anatomo-cliniques qui pourraient seules faire la part qui revient aux coronaires dans certaines asystolies rapides ou dans certains cas de mort subite. Il y a là d'ailleurs un problème que nous retrouverons à propos de la pathogénie. Donzelot a retrouvé 5 cas d'accidents angineux indiscutables sur 202 malades traités. Il s'agissait quatre fois de sujets présentant des lésions aortiques.

Cates et Christie relèvent pour 108 malades, 8 embolies coronaires diagnostiquées durant la vie et 8 autres découvertes post-mortem. Ces 16 cas correspondaient 10 fois à des lésions mitro-aortiques et 6 fois à des lésions mitrales pures.

J.G. Brunsen en a observé personnellement 9 cas et a attiré également récemment l'attention sur leur fréquence.

Nous-mêmes, chez 82 malades, avons rencontré 2 cas d'accidents coronariens.

**Leur aspect clinique** est assez varié et quatre tableaux sont rencontrés en pratique :

— Soit **l'angor d'effort** avec ou sans stigmate électro-cardiographique. C'est ce qui s'est produit chez deux malades de Donzelot, dont l'un est mort au douzième jour du traitement au cours d'une crise d'angor, et chez celui de nos malades qui a constitué un anévrysme ventriculaire (obs. V 307).

— Soit **l'infarctus du myocarde** authentifié par le tracé électro-cardiographique comme dans trois cas de Donzelot.

— Soit **la mort subite ou la mort très rapide** dans un tableau évoquant l'infarctus. C'est ce qui s'est produit chez l'un de nos malades (obs. V 538) qui est mort en quelques minutes dans une scène de choc intense avec cyanose, dyspnée et sensation de barre épigastrique. C'est de très loin également l'éventualité la plus fréquente dans les 15 cas d'embolie et d'occlusion osiale coronariennes réunis par Mme Latscha, Lenègre et Mathivat.

— Soit enfin, **la défaillance cardiaque à marche rapide** comme dans le cas rapporté par Ravera et correspondant à un infarctus antéro-latéral gauche très étendu, dans le cas de Cobo, dans les deux cas de Mme Latscha et Lenègre.

On retrouve donc là les principaux aspects cliniques rencontrés au cours des coronarites. Nous verrons quel en est le support

anatomique. Notons que nous avons eu la surprise de constater chez un malade (qui n'entre pas dans notre statistique) la disparition, au cours de l'évolution d'une endocardite infectieuse, de crises angineuses qui existaient antérieurement et ont fait leur réapparition après la guérison.

**L'évolution de ces accidents coronariens est assez péjorative.** Nos deux malades sont morts. Sur les 5 cas de Donzelot, deux sont morts rapidement, un autre est mort trois ans après, deux autres ont intégralement guéri. Sur 5 cas rapportés par Djordjevic, deux sont vivants et l'un est complètement guéri par un traitement mixte pénicilline-auréomycine. Sur les 16 cas de Cates et Christie, 14 sont morts.

**Ainsi, tant par leur allure clinique que par le fort pourcentage de mortalité qu'ils entraînent, les accidents coronariens font, au cours de l'endocardite infectieuse traitée, figure de complication redoutable qui reste heureusement très rare.**

## 2. Etude anatomique.

Il est assez artificiel de séparer l'étude des lésions coronariennes de celle des lésions myocardiques puisqu'il y a souvent relation de cause à effet entre les deux et que de la fine branche coronarienne terminale à l'artériole myocardique, la transition est insensible.

Mais les lésions coronariennes peuvent parfois être individualisées comme en témoignent les nombreux protocoles d'autopsie qui ne datent pas tous de l'ère des antibiotiques.

On peut distinguer quatre types de lésions coronariennes :

- l'embolie,
- l'occlusion ostiale,
- la thrombose non embolique,
- l'anévrysme.

• **L'embolie** est certainement la lésion coronarienne la plus couramment rencontrée. O. Saphir, L. Katz et I. Gore ont découvert 17 embols sur 36 cœurs présentant des lésions infarctoïdes, le total des cas par eux étudiés anatomiquement était de 76. Les vaisseaux intéressés étaient les plus petites branches des coronaires et les infarctus consécutifs étaient en général de petite dimension.

Mme B. Latscha, J. Lenègre, A. Mathivat, rapportant en 1949 un cas d'embolie et un cas d'occlusion ostiale, relevaient dans la littérature 12 cas anatomiques d'embolies et 2 cas d'occlusion ostiale. Pour ces auteurs, l'embol, détaché d'une végétation, pénètre dans la coronaire gauche et s'arrête à son origine, à sa bifurcation ou dans l'interventriculaire antérieure. Il peut se fragmenter et gagner les petites branches terminales ou même les artérioles.

La composition des embols signe leur origine valvulaire. Saphir précise que dans 14 cas sur 17, il les a vus fibrineux, contenant quelques granulocytes et parfois de gros amas de polynucléaires. Trois fois, ils étaient calcifiés.

Ils peuvent enfin, quoique assez rarement, être infectés et infectants et à l'origine, dans ce cas, d'abcès myocardiques par infarctus suppuré. Mais cette complication exceptionnelle, classique autrefois, semble avoir disparu depuis les antibiotiques.

• **L'occlusion ostiale** est réalisée par la pénétration et l'enclavement dans l'orifice coronarien soit droit (Latscha), soit gauche (Lamb, Wolf) d'un thrombus pédiculé émané des végétations sigmoïdiennes aortiques et n'adhérant généralement pas à la paroi coronarienne.

Comme nous l'avons déjà signalé, nous avons eu l'occasion de recueillir l'observation d'un malade dont le décès a été consécutif à cet accident. En voici le résumé très bref du point de vue clinique, plus développé du point de vue anatomo-pathologique :

Fab... (obs. V 538). **Endocardite infectieuse chez un homme de 36 ans. Hémoculture négative. Traitement entrepris très tardivement** (après 7 mois environ d'évolution) et ayant consisté en une série de pénicilline associée à la streptomycine pendant 30 jours suivie immédiatement d'une série de terramycine. Au sixième jour du traitement à base de terramycine (36 jours après le début de la thérapeutique), alors que l'état s'était aggravé peu après par l'apparition de signes de défaillance cardiaque et d'une azotémie à 0,75 pour mille, **mort en une heure dans un tableau de choc avec cyanose, dyspnée, et violente douleur épigastrique en barre.**

L'autopsie a permis de faire les constatations suivantes :

**Les sigmoïdes aortiques sont profondément remaniées.** La valvule antérieure gauche présente à la jonction avec la valvule antérieure droite une soudure commissurale apparemment ancienne, mais ulcérée à sa base. La valvule postérieure est très largement fenêtrée. Sur le bord inférieur de cette ulcération perforante est implantée une grosse végétation fibreuse des-

pendant en direction de la mitrale. Une autre végétation fibreuse d'un bon centimètre de longueur est attachée sur la commissure séparant la valvule postérieure et la valvule antérieure droite. La valvule antérieure droite est réduite à un moignon rétracté gardant à peine le tiers de la hauteur normale de la valvule. **C'est de cette valvule droite que se détache un long filet fibreux large d'un millimètre et long de deux centimètres dont l'extrémité plonge dans l'orifice coronarien droit.**

Le sinus de Valsalva a un aspect velvétique d'exulcération cicatricielle et superficielle. Il existe également une **endocardite septale érosive cicatricielle se prolongeant sur la grande valve mitrale.** L'appareil valvulaire mitral est par ailleurs normal.

L'examen histologique a permis de constater le **caractère encore évolutif de certaines lésions endocardiques, l'existence d'une myocardite fibreuse étendue et diffuse du ventricule gauche, l'aspect simplement œdémateux du ventricule droit.**

Les autres viscères sont le siège de lésions banales en rapport avec l'endocardite infectieuse. **Il n'a été trouvé aucune embolie pulmonaire.**

Ainsi, la confrontation anatomo-clinique de l'accident terminal (très évocateur d'un infarctus myocardique suraigu) et des lésions anatomiques permet pratiquement d'affirmer à notre avis l'occlusion ostiale droite responsable de la mort. Nous retrouvons certaines caractéristiques soulignées par tous les auteurs : **l'origine sigmoïdienne aortique de la végétation pédiculée, l'absence d'adhérence du thrombus** qui glisse dans la coronaire comme un mandrin dans l'aiguille, **l'absence de lésions organisées au niveau du myocarde correspondant.**

- **La thrombose** avec oblitération coronarienne a été rencontrée par Saphir au niveau d'artérioles transitant au contact d'une zone myocardique inflammatoire : il se crée alors une endartérite localisée sans qu'on retrouve trace d'embol dans la lumière du vaisseau. Nous n'avons jamais constaté sur les coupes un tel aspect.

- **L'anévrysme « mycotique »** est enfin, pour certains auteurs, un aspect possible de l'atteinte coronarienne et cette opinion de Codina-Altes et Pigoan de Beristain est appuyée par les constatations anatomiques de Cates et Christie qui ont trouvé ce type de lésions dans 2 cas sur 12 vérifications de malades ayant apparemment succombé au cours d'une scène d'infarctus du myocarde.

**Les conséquences myocardiques de ces lésions coronariennes** sont variables selon la rapidité avec laquelle la mort a suivi l'obli-

tération : l'infarctus peut ne pas avoir eu le temps de se constituer et le myocarde est alors d'une pâleur évidente diffuse traduisant l'anémie aiguë. L'infarctus ne devient évident qu'après un ou deux jours mais Mme Ltascha et Lenègre insistent sur le fait qu'ils ont trouvé au sein d'un infarctus qui datait de 48 jours seulement des zones assez étendues de sclérose myocardique dure qui passe pour exiger un délai de constitution sensiblement plus long.

### 3. Etude pathogénique.

Nous n'en dirons que peu de choses car les constatations anatomiques ont démontré péremptoirement le rôle soit des embols partis des végétations aortiques ou mitrales, soit de l'enclavement ostial d'une végétation.

Si l'on doit s'étonner, c'est plutôt de leur rareté que Maltiale attribue à la disproportion de calibre entre aorte et coronaire, à l'implantation des coronaires à angle droit et à la rapidité du courant aortique.

#### b) Le cœur pulmonaire.

Cette complication ne saurait surprendre au cours d'une maladie comme l'endocardite infectieuse susceptible d'emboliser dans tous les organes et spécialement dans le poumon.

Donzelot signale, sur 14 cas d'infarctus pulmonaire, 9 cas ayant entraîné des signes électriques de cœur pulmonaire aigu. Nous n'avons pas retrouvé cette éventualité, faut peut-être de ne pas l'avoir contrôlée systématiquement par des tracés électro-cardiographiques.

Il y a là encore un facteur important de décompensation cardiaque irréductible puisque Donzelot estime qu'il est responsable de 37,9 % des insuffisances cardiaques apparues pendant le traitement.

La prédominance des lésions mitrales ou mitro-aortiques (10 sur 14 pour Donzelot) fait le pendant à la prédominance des lésions aortiques dans le cas d'accidents coronariens.

### c) Les signes et les complications exceptionnelles.

Il nous reste à évoquer quelques complications rares et d'une incidence pratique moins grande que l'insuffisance cardiaque, les accidents coronariens ou le cœur pulmonaire aigu.

#### 1. Les troubles du rythme sont représentés :

— soit par l'**arythmie complète** par fibrillation auriculaire que nous avons rencontrée chez 4 de nos malades ; l'un d'entre eux avait une tachy-arythmie qui existait avant le traitement d'une endocardite infectieuse qui a bien guéri (obs. S 404). Dans un autre cas, l'arythmie complète était associée à un bloc de branche droit et le malade a guéri (obs. S 383). Dans les deux autres cas, l'endocardite infectieuse a guéri et l'arythmie complète a été réduite par la quinidine..

Cates et Christie ont rencontré, chez 408 malades, 18 arythmies complètes dont 8 installées avant le traitement, 3 pendant, 2 peu de temps après, 4 un an après.

Donzelot a noté trois arythmies complètes, dont deux transitoires, sur 202 malades.

L'arythmie complète ne paraît pas en soi un élément très péjoratif. Le risque est représenté par l'insuffisance cardiaque associée dans un grand nombre de cas.

— soit par le **Bouveret** (1 cas contre 18 d'arythmies complètes pour Cates et Christie).

— soit par le **bloc auriculo-ventriculaire** total ou incomplet, permanent ou transitoire, qui est d'un pronostic très sombre. Notre seul malade présentant un bloc auriculo-ventriculaire partiel est mort dans l'insuffisance cardiaque. De même, pour le malade de Cates et Christie et celui de Whitaker.

Il y a là certainement un facteur de mort subite chez des malades apparemment guéris et chez qui l'on avait constaté un bloc de branche au cours du traitement.

Quant au **mécanisme de ces troubles du rythme**, l'anatomie pathologique le précise sans qu'il n'y ait là rien d'autre que ce que l'on pouvait prévoir. Deux types de lésions sont, en effet, retrouvés : en règle, il s'agit d'endocardite septale et plus rarement des lésions coronariennes sont en cause.

2. **La péricardite** ne fait guère figure de complication. Tout au plus, y a-t-il là un symptôme dont il ne faut pas méconnaître la survenue, pourtant exceptionnelle (7 cas sur 408 malades pour Cates et Christie). Elle apparaît en général dans un cortège de signes graves souvent pré-mortem et Cates et Christie l'attribuent deux fois au rhumatisme articulaire aigu, une fois à une embolie coronarienne, une fois à un anévrysme pulmonaire, trois fois à un processus spécifique.

#### 4<sup>o</sup> L'ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS ENDOCARDIQUES ET SOUS-ENDOCARDIQUES

Nous avons jugé préférable de terminer l'exposé des signes et complications cardiaques par l'étude des lésions endocardiques qui, pour apparaître souvent minimes, cicatrisées en totalité ou en partie, voire même déspecifiées à l'autopsie de malades traités, n'en restent pas moins le point de départ de la maladie et le repère qu'on cherche à détruire au plus tôt dans tous les cas.

Nous étudierons successivement :

- l'aspect macroscopique,
- l'aspect histologique,
- l'aspect bactériologique,
- les critères du diagnostic rétrospectif post-mortem.

Nous n'avons pu procéder à une confrontation générale de tous les travaux anatomo-pathologiques se rapportant à l'endocardite infectieuse non traitée puis traitée. Nous avons seulement essayé d'utiliser nos constatations anatomiques personnelles que nous avons résumées dans le tableau II, puis de les rapprocher de celles qui ont été faites par différents auteurs chez des malades traités pour en dégager les grandes lignes de ce qui appartient plus spécialement à l'endocardite infectieuse traitée.

TABLEAU II

Constatations anatomiques dans 20 cas d'endocardite infectieuse

| N°<br>Obs. | Infection appréciée cliniquement<br>Traitement      | Constatations macroscopiques                                                                                                                                                                                                    | Constatations<br>microscopiques                                                                                                                                                  |
|------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V 425      | Strepto. vir.<br>Eteinte.<br>Tt important.          | Soudure commissurale aortique et endocardite mitrale rhumatismale ancienne. Quatre sections de cordage de la grande valve à 1 cm de l'insertion. 3 à 4 saillies verruqueuses sur les deux valves et un pilier.                  | Fibrose dense, astructurée. Très rares cellules inflammatoires mononucléées.                                                                                                     |
| V 313      | Entérocoque.<br>Active.<br>Tt 5 semaines.           | Endocardite mitrale rhumatismale ancienne. Végétations aortiques énormes et actives.                                                                                                                                            | Lésions fibrino-leucocytaires sans fibrose.                                                                                                                                      |
| V 667      | Staphylocoque.<br>Active.<br>Tt 3 mois.             | Endocardite mitrale rhumatismale ancienne et endocardite aortique ancienne rhumatismale probable. Végétations aortiques énormes et actives.                                                                                     | Mitrale : fibrose dense astructurée avec quelques très rares cellules inflammatoires.<br>Aorte : amas fibrineux reposant sur une couche cellulaire polymorphe. Aspect classique. |
| V 429      | Hémoculture négative.<br>Eteinte.<br>Tt 6 semaines. | Aucun signe net d'endocardite rhumatismale ancienne. Soudure complète des deux sigmoïdes antérieures pouvant en imposer pour une bicuspidie. Sclérose valvulaire totale. Aucune végétation. Aspect de sclérose cicatricielle.   | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                       |
| V 591      | Hémoculture négative.<br>Active.<br>Tt 20 jours.    | Endocardite mitro-aortique rhumatismale ancienne. Ulcérations aortiques actives. Un cordage coupé. Une végétation sur un cordage.                                                                                               | Mélange de lésions fibreuses, de néo-vaisseaux et de lésions inflammatoires récentes avec assez nombreux polynucléaires.                                                         |
| V 608      | Strepto. vir.<br>Active.<br>Tt insuffisant.         | Végétations mitro-aortiques nombreuses et épaisses.                                                                                                                                                                             | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                       |
| V 624      | Hémoculture négative.<br>Active.<br>Tt insuffisant. | Endocardite aortique rhumatismale ancienne. Perforations sigmoïdiennes et végétations actives.                                                                                                                                  | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                       |
| V 640      | Hémoculture négative.<br>Active.<br>Tt insuffisant. | Endocardite rhumatismale aortique ancienne au niveau des sigmoïdes aortiques, végétations et destruction réduisant une sigmoïde à un bourrelet chondroïde. Endocardite septale.                                                 | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                       |
| V 306      | Hémoculture négative.<br>Eteinte.<br>Tt 6 semaines. | Anévrysme de la grande valve mitrale perforé en un point. Bicuspidie aortique acquise avec commissure calcifiée ; aucune lésion active.                                                                                         | Lésions fibreuses sans signe d'activité.                                                                                                                                         |
| V 307      | Entérocoque.<br>Active.<br>Tt 6 semaines.           | Végétation et perforation mitrale. Aortite syphilitique.                                                                                                                                                                        | Lésions inflammatoires fibreuses actives sans fibrose.                                                                                                                           |
| V 311      | Hémoculture négative.<br>Eteinte.<br>Tt 6 semaines. | Enormes lésions aortiques semi-cicatricielles : perforation, végétation calcifiée, réduction d'une valvule à un bourrelet chondroïde, anévrysme valvulaire mitral. Endocardite septale cicatricielle. Endaortite cicatricielle. | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                       |

| N°<br>Obs. | Infection appréciée cliniquement<br>Traitement |                                          | Constatations macroscopiques                                                                                                                                                                                                                                                    | Constatations<br>microscopiques                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V 312      | Hémoculture<br>négative.                       | Peut-être<br>éteinte.<br>Tt insuffisant. | Enormes lésions sigmoïdiennes : végétation calcifiée et ulcération d'aspect cicatriciel, destruction d'une valvule laissant un bourrelet chondroïde. Une section de cordage mitral.                                                                                             | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                                                                                                   |
| V 538      | Hémoculture<br>négative.                       | Persistante.<br>Tt intensif.             | Sigmoïdes présentant une perforation et plusieurs végétations fibreuses. Une des valvules est réduite à un bourrelet. Endaortite et endocardite septale. Cédème de la grande valve semi-cicatriciel.                                                                            | Lésions fibreuses avec amas cellulaires bigarrés inflammatoires et début d'organisation fibreuse. Un micro-abcès. Histologiquement, la grande valve est le siège d'une infection active. Discordance entre l'examen macroscopique et l'examen microscopique. |
| U 672      | Strepto. vir.                                  | Eteinte.<br>Tt intensif.                 | Moignons sigmoïdiens très courts sur lesquels reposent des végétations fibreuses et calcifiées entraînant un rhumatisme. Petites végétations mitrales calcifiées. Végétations sur cordages.                                                                                     | Amas fibreux sur un fond fibreux sans aucun élément inflammatoire.                                                                                                                                                                                           |
| V 314      | Streptocoque.                                  | Active.<br>Tt moyen.                     | Végétations et bourgeons aortiques et mitraux, anévrysme valvulaire de la grande valve mitrale perforé à son sommet. Endocardite septale.                                                                                                                                       | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                                                                                                   |
| V 382      | Strepto. vir.                                  | Active.<br>Tt intensif.                  | Sigmoïdes aortique et mitrale présentant des végétations et des bourgeons. Soudure commissurale mitrale dont il est impossible de savoir si elle est ancienne.                                                                                                                  | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                                                                                                   |
| V 488      | Entérocoque.                                   | Active.<br>Tt moyen.                     | Deux perforations aortiques. Aucun signe de rhumatisme antérieur.                                                                                                                                                                                                               | Lésions inflammatoires mais d'activité variable subaiguës ou avec nécrose aiguë.                                                                                                                                                                             |
| V 444      | Hémoculture<br>négative.                       | Active.<br>Tt faible.                    | Végétations sigmoïdiennes et mitrales.                                                                                                                                                                                                                                          | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                                                                                                   |
| V 421      | Hémoculture ?                                  | Active.<br>Non traitée.                  | Végétation et surtout ulcération au milieu de la grande valve mitrale.                                                                                                                                                                                                          | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                                                                                                   |
| V 410      | Hémoculture<br>négative.                       | Eteinte.<br>Traitée.                     | Valve sigmoïde postérieure diminuée de hauteur de moitié, bord ourlé, chondroïde. Sac souple, valve sigmoïde antéro-gauche encochée vers la commissure avec petites granulations dures cicatricielles. Grande valve mitrale très épaissie en son centre, chondroïde, chagrinée. | Pas d'examen histologique.                                                                                                                                                                                                                                   |

## a) L'aspect macroscopique.

Les lésions macroscopiques endocardiques permettent classiquement d'identifier l'endocardite infectieuse plus aisément que tout examen histologique ou bactériologique.

Nous avons étudié 19 cas traités avec plus ou moins de succès par les antibiotiques dont 7 cliniquement stérilisés et 12 cliniquement encore évolutifs.

Nous avons résumé dans un tableau les différentes lésions endocardiques que nous avons rencontrées macroscopiquement, en séparant les constatations faites sur les cas stérilisés et celles faites sur les cas encore évolutifs.

TABLEAU III

**Lésions endocardiques macroscopiques rencontrées à l'autopsie  
de 19 cas d'endocardite infectieuse traitée**

| Types des lésions                         | Infection<br>éteinte                    | Infection<br>persistante |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| Végétations sigmoïdiennes classiques..... | 0                                       | 8                        |
| Végétations sigmoïdiennes fibreuses.....  | 2                                       | 1                        |
| Végétations sigmoïdiennes calcifiées..... | 3<br>dont un rétrécissement<br>aortique | 0                        |
| Perforation sigmoïdienne.....             | 2                                       | 4                        |
| Rétraction sigmoïdienne accusée (1).....  | 4                                       | 2                        |
| Bicuspidie aortique acquise.....          | 2                                       | 0                        |
| Endaortite .....                          | 1                                       | 1                        |
| Végétations mitrales classiques.....      | 0                                       | 5                        |
| Végétations mitrales calcifiées.....      | 2                                       | 0                        |
| Œdème mitral.....                         | 0                                       | 1                        |
| Perforation mitrale.....                  | 0                                       | 1                        |
| Anévrysme valvulaire mitral.....          | 2                                       | 1                        |
| Section de cordage mitral.....            | 2                                       | 1                        |
| Végétations sur cordage mitral.....       | 2                                       | 1                        |
| Endocardite septale.....                  | 1                                       | 3                        |

(1) Nous entendons par là les cas où la hauteur de la valvule est réduite d'au moins de moitié et parfois même limitée à un bourrelet de 2 ou 3 cm de haut.

Il est classique (Jouve) de diviser les lésions endocardiques en processus primaires qui sont représentés par les végétations et les ulcérations caractéristiques de l'endocardite infectieuse, et en processus secondaires qui sont représentés par les mutilations valvulaires étendues, les anévrysmes valvulaires, les lésions d'endaortite ou d'endocardite septale, bref par toutes les lésions traduisant l'extension, le remaniement non spécifique ou la diffusion du

**processus primaire.** Cette classification est d'ailleurs assez artificielle et l'est devenue plus encore avec le traitement actuel. Nous nous y tiendrons pourtant et nous allons passer en revue les différentes lésions rencontrées.

## I. Processus primaires.

Les végétations et les ulcérations valvulaires représentent les lésions primitives de l'endocardite infectieuse. Elles peuvent s'associer ou survenir isolément. Elles signent classiquement la maladie. Chez le sujet traité, même à doses insuffisantes pour éteindre l'infection, ces processus primaires subissent de profonds remaniements sans pour autant perdre, le plus souvent, leur caractère évocateur.

**Les végétations :** Ces formations, tant sigmoïdiennes que mitrales, restent bien sous leur aspect typique la caractéristique de la maladie évolutive.

En effet, nous n'avons rencontré les **végétations apparemment peu modifiées**, molles, friables, exubérantes que chez les malades dont l'infection restait évolutive et nous avons alors retrouvé 8 cas de végétations sigmoïdiennes et 5 cas de végétations mitrales classiques pour un seul cas de végétation sigmoïdienne apparemment déjà fibreuse.

Par contre, lorsque l'infection a cliniquement disparu, si les végétations persistent dans nombre de cas, elles prennent alors un aspect qui était exceptionnel avant les antibiotiques. Elles se rétractent plus ou moins et surtout subissent des modifications dans leur consistance. De molles et friables, elles deviennent de plus en plus fermes, fibreuses. Bon nombre de fragments sont éliminés sous forme d'embols. Le stade final est la végétation calcifiée, crétacée. Nous avons ainsi rencontré 2 cas de végétations fibreuses (aortiques) et 5 cas de végétations calcifiées (3 aortiques et 2 mitrales).

Cette tendance à la calcification qui n'est pas, à vrai dire, absolument nouvelle, a été soulignée par beaucoup d'auteurs, notamment A. Von Albertini, R. Bohmig et P. Klein, Geiger et Durlacher, C.K. Friedberg, R.A. Moore et Donzelot.

**La végétation calcifiée n'apparaît pratiquement que dans des cas dont la guérison est sinon complète, du moins très avancée,** comme le montrent nos résultats. Encore faut-il ne pas être trop



Fig. 6. — Obs. Vol... (V 488).  
Perforations sigmoïdiennes. Infection encore active.

absolu, nous le verrons à propos des constatations bactériologiques.

**Les ulcérations :** On sait que les ulcérations valvulaires, moins fréquentes que les végétations, sont tout aussi évocatrices de la maladie évolutive. Nous avons été frappés par la **rareté de l'ulcération simple, non encore perforante, chez les malades traités**. Par contre, les perforations, soit fraîches, soit cicatrisées sont de

constatation courante (fig. 6). Ceci n'est pas très étonnant si l'on songe que les antibiotiques détruisent les gîtes microbiens et favorisent ainsi la nécrose tissulaire, ce qui, sur les valvules minces et fragiles, aboutit très vite à la perforation. On conçoit donc que les ulcérations puissent être retrouvées dans des cas peu traités et encore très actifs. C'est ainsi que nous avons rencontré 5 cas de perforation (4 fois sigmoïdiennes et une fois mitrale), avec infection évolutive et 2 cas de perforation sigmoïdienne avec infection éteinte. **Une perforation peut ou non être évolutive.** Après guérison de l'infection, il est assez logique de penser qu'une telle disposition anatomique doit être moins stable qu'une végétation calcifiée et qu'elle se remaniera assez volontiers **secondairement** en laissant la place à une rétraction ou à un anévrysme valvulaire.

## 2. Processus secondaires.

A côté des végétations et des ulcérations, l'examen macroscopique découvre dans les cœurs des malades traités, nombre de dispositions anatomiques qui ne dépendent pas directement des lésions primaires, soit qu'il s'agisse de remaniements de ces lésions sous l'influence de facteurs non spécifiques, tels le traumatisme mécanique, soit qu'on se trouve en présence de localisations traduisant la diffusion de l'infection hors des valvules d'abord seules lésées.

Nous avons fait entrer dans ce paragraphe :

- les rétractions sigmoïdiennes,
- les bicuspidies acquises,
- les anévrysmes valvulaires mitraux et aortiques,
- les sections de cordage,
- les endaortites et les endocardites septales,
- les abcès sous-endocardiques.

### a. Les rétractions sigmoïdiennes.

Nous entendons par là la **diminution de hauteur du sac sigmoïdien de l'ordre de la moitié au moins**. Le terme de « rétraction » est d'ailleurs assez médiocre car, pris au sens propre, il sous-entend un mécanisme possible mais non unique. Le degré de cette rétraction est variable et dans nombre de cas la valvule est réduite à un bourrelet de 2 ou 3 millimètres de hauteur, et le



Fig. 7. — Obs. Seg... (V 311).  
Réduction d'une valvule sigmoïde à un bourrelet chondroïde.  
Grosse végétation calcifiée. Perforation sigmoïdienne.

sinus de Valsalva est alors presque entièrement virtuel (fig. 7). La rétraction va souvent de paire avec un épaissement du tissu valvulaire restant ou avec une efflorescence de végétations plus ou moins calcifiées, mais le moignon sigmoïdien peut aussi rester parfaitement souple. Nous avons rencontré deux fois un **aspect un peu particulier de bourrelet chondroïde**.

Enfin, la rétraction sigmoïdienne peut être le support anatomique d'un véritable rétrécissement aortique calcifié, comme dans le cas (obs. V 672) où les sigmoïdes étaient réduites à des moignons très courts. Sur ces moignons reposaient des végétations

fibreuses et calcifiées transformant la lumière aortique en une fente ovale admettant le petit doigt (fig. 8).



Fig. 8. — Obs. Coi... (V 672).  
Rétraction sigmoïdienne calcifiée provoquant un rétrécissement aortique.

Cette rétraction peut se produire précocement puisque nous l'avons rencontrée **deux fois chez des sujets dont l'infection évoluait encore. Le plus souvent pourtant (4 fois sur 6), c'est un aspect cicatriciel.** C'est ainsi que dans une observation (obs. V 410) concernant un malade dont l'infection était éteinte depuis plusieurs mois, et qui est mort de néphrite chronique hypertensive et azotémique résiduelle, l'aspect était le suivant : la valvule sigmoïde postérieure était diminuée de moitié dans sa hauteur. Le bord libre était ourlé, chondroïde. Le sac résiduel était parfaitement souple. La valvule sigmoïde antéro-gauche était encochée vers la commissure et, au-dessous de cette encoche, le tissu valvulaire était, sur quelques millimètres carrés, parcheminé et hérissé de quelques minuscules granulations dures.

b. Les bicuspidies aortiques acquises.

La bicuspidie acquise est un **processus cicatriciel** que nous avons rencontré deux fois. Nécessitant, pour se réaliser, un tissu valvulaire gardant toute son étoffe, sans gros remaniements des



Fig. 9. — Obs. Bou... (V 306).  
Bicuspidie aortique acquise cicatricielle.

bords libres, elle ne s'associe pas à de grosses lésions cicatricielles autres, du moins sur l'aorte. Dans un de nos cas (obs. V 306), il existait, en outre, une petite crête calcaire sur le bord libre au

delà de la commissure absente (fig. 9) et la mitrale était le siège d'un anévrysme de la grande valve. Dans l'autre cas (obs. V 429) **la bicuspidie était isolée sans trace de commissure. Le seul stigmate de l'endocardite infectieuse était représenté par une sclérose minime de l'ensemble de l'appareil valvulaire** et il n'y avait aucun stigmate d'endocardite rhumatismale antécédente. On sait que la bicuspidie aortique congénitale est considérée comme pouvant se compliquer fréquemment d'une greffe infectieuse (D. Littmann et R.S. Schaaf. Nous pensons, avec R. Böhmig et P. Klein, avec Cates et Christie, que **les bicuspidies cicatricielles laissées par l'endocardite infectieuse guérie peuvent poser un problème d'identification un peu délicat sur le plan anatomique.** Comme le montre notre observation (V 429) il peut être assez difficile de trancher entre une bicuspidie secondaire et une greffe d'endocardite infectieuse sur bicuspidie congénitale. **Des erreurs portant sur le caractère primitif ou acquis de la bicuspidie pourraient, à notre avis, expliquer le haut pourcentage de ce type de malformation rencontrée dans certaines statistiques comme celle de M. Abbot** (28 % du total des endocardites infectieuses greffées sur cardiopathie congénitale). On devra, dans tous les cas litigieux, se reporter aux critères de la bicuspidie congénitale étudiés par Lewis et Grant et plus récemment par Koletsky.

### c. Les anévrysmes valvulaires mitraux et aortiques.

Les anévrysmes valvulaires sont plus fréquents qu'on pourrait le croire (G. Gusmano) car sans traduction clinique propre, ils ne sont découverts qu'à l'autopsie et c'est ainsi que Saphir et Leroy ont rassemblé, en 1948, 12 cas d'anévrysme valvulaire mitral sur 53 autopsies.

Nous avons rencontré (fig. 10) 3 anévrysmes valvulaires de la grande valve mitrale (sur 19 vérifications), deux fois cet anévrysme était alors perforé en un point, deux fois sur trois l'infection était éteinte. Le mécanisme de production de l'anévrysme mitral n'est certainement pas unique. Il peut s'agir d'abord de la cicatrisation d'une végétation ou d'une ulcération développée au milieu même de la mitrale, mais l'on sait que cette localisation primaire de l'endocardite infectieuse est assez rare. Il peut s'agir ensuite et plus volontiers de la cicatrisation de lésions mitrales secondaires



Fig. 10. — Obs. Bou... (V 306).  
Anévrysme valvulaire mitral.

aux impacts microbiens crachés sur la grande valve par des lésions aortiques à chaque régurgitation provoquée par l'insuffisance sigmoïdienne. C'est ce qui a pu se produire dans deux de nos cas dans lesquels la seule lésion mitrale apparente était l'anévrysme. Nous rapprocherons également de cette hypothèse la constatation que nous avons faite d'un œdème de la grande valve, lésion mitrale isolée en face d'énormes dégâts aortiques.

Le traitement antibiotique peut favoriser la production de ces anévrysmes en stoppant l'évolution d'une ulcération ou d'un abcès valvulaire qui laisse un point de moindre résistance vite distendu par l'ondée sanguine.

Les anévrysmes sigmoïdiens ne se voient pratiquement pas, ce qui n'est pas étonnant étant donné le peu d'étoffe des sigmoïdes.

#### d. Les sections de cordage.

Il y a là un aspect très spécial que nous avons vu dans trois cas. Les cordages sont alors brisés à 10 ou 15 millimètres de leur

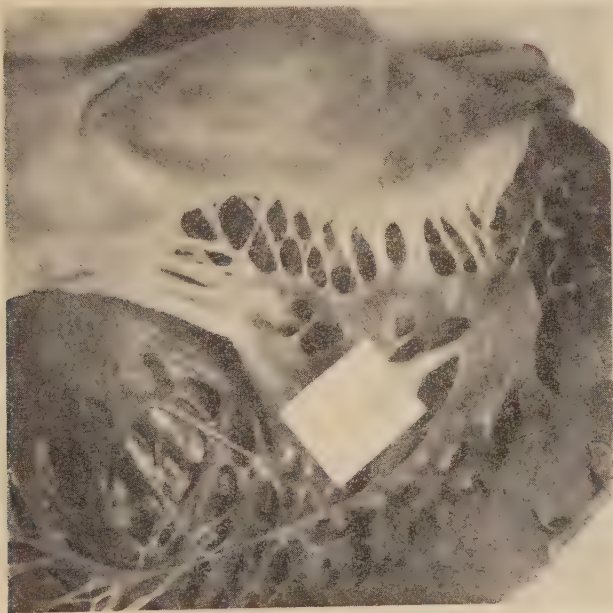


Fig. 11. — Obs. Mus...  
Cordage mitral sectionné se terminant en pendentif.  
Endocardite septale.

insertion valvulaire. Le petit pendentif ainsi réalisé se termine par une petite perle fibreuse (fig. 11). Le nombre de sections va selon les cas de 1 à 3 ou 4.

Cet aspect peu équivoque est à rapprocher des cas de greffe végétante sur les cordages et l'on peut invoquer là aussi l'infection rétrograde provoquée par un reflux aortique.

#### e. Les endaortites et les endocardites septales.

Il s'agit, là encore, en règle, de processus secondaires à l'extension de lésions aortiques ou mitrales fréquentes (nous en avons retrouvé personnellement 6 cas) (fig. 11). Ces localisations doivent peut-être justement à leur caractère secondaire de n'évoluer que rarement pour leur propre compte jusqu'à la perforation septale ou à la constitution d'un anévrysme aortique. Friedberg a pourtant rapporté récemment un cas d'anévrysme du sinus de Valsalva.

#### f. Les abcès sous-endocardiques.

W. Sheldon et A. Golden ont récemment attiré à nouveau l'attention sur cette curieuse évolution anatomique de l'endocardite infectieuse que nous n'avons, pour notre part, jamais rencontrée, faute peut-être de l'avoir recherchée systématiquement.

Ces deux auteurs ont rencontré dans 12 cas sur 15 autopsies pratiquées chez des malades morts d'endocardite infectieuse des **abcès sous-endocardiques d'une taille allant de 3 millimètres à 5 centimètres remplis de pus et de sang situés dans l'espace inter-aortico-pulmonaire, dans le septum inter-ventriculaire, entre la base de l'aorte et le myocarde de l'atrium gauche**, en rapport plus volontiers avec les sigmoïdes qu'avec la mitrale. Ils insistent sur les **difficultés du dépistage de ces abcès** qui doivent être soupçonnés devant un œdème et une décoloration endocardique, des ulcérations cratériformes et des végétations de localisation atypique mais qui **peuvent ne se traduire par aucun stigmate endocardique**. On conçoit donc que seule la section transversale du cœur en tranches minces puisse en permettre la découverte dans tous les cas.

Certains aspects histologiques donnent à penser que ces abcès naissent d'anévrysmes mycotiques des vaisseaux des anneaux valvulaires.

Sheldon et Golden ont enfin noté que dans la plupart de leurs cas, ces "abcess of the valve rings" représentaient le **seul foyer persistant d'inflammation aiguë** et que leur fréquence actuelle suggérait qu'on pouvait peut-être les mettre en relation avec le traitement antibiotique.

Si ces travaux, dont il faut souligner l'extrême précision, recevaient une large confirmation, ils seraient susceptibles de jeter un jour nouveau sur la résistance de certaines endocardites infectieuses à la thérapeutique et notamment sur le problème des rechutes. C'est ainsi qu'on voit mal comment un traitement antibiotique peut arriver à stériliser un abcès intra-myocardique de cinq centimètres de longueur.

### b) L'aspect histologique.

Si l'étude macroscopique des lésions endocardiques ne permet de saisir que les transformations grossières de forme et de consistance sous l'influence des antibiotiques, l'étude histologique peut suivre pas à pas les processus de guérison en pénétrant « derrière la façade » d'architectures apparemment intactes mais déjà profondément remaniées, comme l'ont fait A. Delphin et R. Cruickshank, A. Cabele, A.J. Geiger, et S.H. Durlacher, Libman, R.A. Moore, R. Mokotoff et collaborateurs.

C'est ainsi que Moore, comparant 8 cas non traités et 22 cas traités, a pu suivre les stades suivants de la guérison :

— recouvrement de la surface exposée de la végétation par du tissu fibreux.

— envahissement de la couche bactérienne moyenne et phagocytose des microbes.

— calcification des colonies bactériennes.

— hyalinisation et calcification du centre de la végétation.

— endothélialisation des espaces et des fentes libérés par la phagocytose des bactéries. Apparition dans ces espaces de néo-capillaires dilatés (fig. 12 et 13) donnant au tissu un caractère spongieux spécial par ses larges canaux caverneux anastomosés.

La guérison histologique consiste ainsi essentiellement en la « transformation d'une endocardite végétante en une endocardite chronique caractérisée par un tissu de remplissage superficiel vasculaire et une calcification centrale ».



Fig. 12 et 13. — Obs. Der... (H 145).

Fragments de grande valve mitrale. Le tissu valvulaire est formé de gros trousseaux collagènes comportant d'assez nombreuses fentes vasculaires autour desquels s'observent les éléments inflammatoires résiduels (fig. 12).

Moore, Ribert, A. Von Albertini, et A. Staehelin insistent sur le fait que **la guérison est accompagnée d'une calcification excessive, ce qui peut aboutir à une sténose valvulaire** dont Moore rapporte un cas aortique. A. Von Albertini pense même que tout rétrécissement aortique calcifié qui, histologiquement, se présente comme formé de **calcification en foyers à gros granules** et non de calcifications du tissu conjonctif, est secondaire à une endocardite infectieuse spontanément guérie, forme dont beaucoup d'auteurs anglo-saxons jugent l'existence possible sinon probable.

Friedberg estime que **trois mois sont nécessaires pour que la guérison anatomique soit complète**, c'est-à-dire pour que les lésions résiduelles soient définitivement stabilisées. Si dans certains cas il peut se produire une endothélialisation parfaite du vestige fibreux, dans d'autres, au contraire, il peut persister une cicatrice. Il n'est pas exclu que ce terrain endocardique spécial puisse favoriser une nouvelle greffe ultérieure.

Au total, Moore pense qu'il n'y a pas de différence entre les processus de guérison spontanée dont on trouvait autrefois l'amorce sur les coupes et ceux qui, grâce aux antibiotiques, sont maintenant souvent conduits jusqu'à leur terme. C'est aussi l'avis de Bohmig et Klein.

### c) L'aspect bactériologique.

L'étude bactériologique des pièces d'autopsie de sujets décédés, malgré le traitement antibiotique, apporte des données qui méritent qu'on s'y arrête.

Cates et Christie ont rencontré dans les valvules de 21 sujets décédés en cours de traitement, des germes dans 15 cas, 9 seulement étant apparemment vivants. Chez 39 sujets morts après le traitement, 24 fois des germes étaient présents, mais 10 fois seulement ils étaient apparemment vivants. Dans tous ces cas, l'infection était contrôlée.

Dans 14 cas où l'infection n'était pas contrôlée au moment du décès, des germes ont été trouvés apparemment vivants dans 11 cas.

Ils ont essayé de compléter cette étude histologique des germes rencontrés sur les coupes par des cultures, malgré les critiques d'Epstein et Unge! qui, dès 1929, avaient montré qu'on peut

obtenir des cultures de streptocoques de divers types à partir de valvules intactes dans 40 % des cas où cette recherche est effectuée à partir de cœurs sains. Ils ont obtenu 7 cultures positives sur 21 pratiquées dans des cas où l'infection était apparemment contrôlée et 4 positives sur 6 pratiquées dans des cas où l'infection n'était pas jugulée au moment du décès.

Tang, dans 12 cas d'endocardite infectieuse dont les valvules contenaient à la coupe histologique des microbes, n'a obtenu de cultures que dans 2 cas non traités et dans un cas traité. Il en conclut que les antibiotiques ont un effet non seulement sur la bactériémie, mais aussi sur les bactéries dans le tissu valvulaire.

Il est difficile de tirer une conclusion nette de ces travaux. On est peut-être autorisé pourtant à souligner la **possibilité de la persistance de colonies microbiennes dans les valvules des malades décédés malgré l'efficacité apparente du traitement anti-infectieux.**

C'est dans le **cas des endocardites infectieuses à hémoculture négative** que ces recherches bactériologiques post-mortem apportent les données les plus intéressantes. En effet, Cates et Christie ont découvert dans ces conditions, 6 fois des colonies microbiennes sur 11 cas étudiés et deux cultures sur quatre ont été positives, l'une au Streptocoque Viridans, l'autre à l'Entérocoque. Ces faits semblent démontrer l'**existence d'une infection valvulaire, malgré l'absence de bactériémie.** Il faut en rapprocher des découvertes analogues faites par Lemierre et Reilly, Saxen, Trias de Bes, F. et A. Ciscar Rins.

#### d) Les critères du diagnostic rétrospectif post-mortem.

L'étude anatomo-pathologique peut-elle résoudre un problème qui se pose et se posera de plus en plus fréquemment, celui du **diagnostic rétrospectif sur pièce de l'endocardite infectieuse**, soit qu'il s'agisse d'étiqueter a posteriori une scène clinique qui n'a pas fait sa preuve, soit que l'on veuille faire la part de l'endocardite infectieuse dans l'étiologie de certaines altérations valvulaires ?

Le problème est simple, mais de peu d'intérêt lorsque l'**infection est évolutive.** Les constatations macroscopiques, histologiques et bactériologiques suffisent toujours à le solutionner. Il est

beaucoup plus complexe lorsque l'infection est guérie depuis des mois ou des années.

1° **Macroscopiquement**, nous pensons que l'on peut s'appuyer sur l'existence :

— de **végétations aortiques et mitrales calcifiées ou non**, encore que certaines petites végétations calcifiées puissent ne pas être toujours évocatrices ;

— de **perforations valvulaires** pratiquement pathognomoniques ;

— des **anévrismes valvulaires mitraux** ;

— de la **rétraction sigmoïdienne** qui paraît un excellent signe ;

— de la **bicuspidie aortique**, bien qu'il ne soit pas toujours aisé de savoir, lorsqu'elle est isolée, si elle est secondaire ou congénitale ;

— des **sections de cordages valvulaires mitraux**.

Dans des cas litigieux, le **groupement de ces altérations** pourra être en lui-même évocateur, la constatation de section de cordages venant appuyer celle d'une bicuspidie très régulière par exemple.

2° **Histologiquement**, il semble bien que l'on ne pourra pas compter sur des aspects évocateurs. La guérison déspecifie entièrement les lésions qui ressemblent dès lors à celles de toute endocardite classique. Seule peut-être la **disposition particulière des calcifications** peut guider si l'on accepte la théorie de A. Von Albertini.

Böhmig et Klein, au terme d'une étude particulièrement fouillée, concluent dans ce sens. Pour eux, « l'anatomo-pathologiste risquera toujours, malgré une parfaite connaissance de cette question, de se voir reprocher par le clinicien son incapacité à fournir un diagnostic histologique précis, et même à préciser quelle a été l'efficacité de la thérapeutique ».

3° **Bactériologiquement** enfin, la persistance possible de germes visibles sur les coupes ou même cultivables à partir de végétations cutanées devra inciter à **pratiquer systématiquement à la fois les colorations spéciales pour cette recherche, sur des fragments bien choisis et la culture de broyats de tissus**.

Au total, le clinicien ne devra guère compter que sur lui-même en face des pièces prélevées chez des sujets guéris ou du moins

apparemment stérilisés. Lorsqu'il n'aura pas retrouvé de lésions macroscopiques, évocatrices, il ne pourra attendre que peu de choses de l'histologie et de la bactériologie.

## II. — LES EMBOLIES ET LES ANÉVRYSMES MYCOTIQUES

Les complications vasculaires restent, malgré le traitement antibiotique, fréquentes et redoutables et revêtent les deux aspects classiques de l'embolie et de l'anévrisme mycotique (1).

**L'importance actuelle des accidents vasculaires est, dans notre statistique, de l'ordre de 25 % des cas traités.** 18 de nos malades ont présenté des embolies uniques ou multiples (7 fois), 3 autres ont constitué des anévrysmes emboliques, un autre a eu les deux types d'accident, soit au total **21 sur 82**. 11 fois la mort est survenue, mais elle n'était que trois fois la conséquence directe de l'accident vasculaire. Il est difficile d'apprécier exactement sur le plan clinique l'incidence globale des accidents vasculaires car, comme par le passé, beaucoup sont larvés et guérissent sans laisser de traces, en partie grâce au traitement antibiotique. C'est dire que même une statistique reposant uniquement sur les cas vérifiés anatomiquement avec grand soin serait encore entachée d'erreurs, d'autant qu'alors le rejet des cas guéris constituerait une autre source d'inexactitude.

Nous nous sommes donc occupés surtout des complications vasculaires cliniquement manifestes tant dans l'étude de nos cas personnels que dans nos recherches bibliographiques.

### 1° Les embolies.

Elles ont fait l'objet d'un recensement précis de la part de Cates et Christie qui en rapportent 164 cas chez 145 malades, soit 35 % de leur statistique. Les embolies sont survenues 68 fois avant le traitement, 45 fois pendant et 24 fois après. Dans 27 cas, le moment n'est pas précisé. Sur ces 145 malades, 81 sont morts dont 17 des suites directes de l'embolie.

(1) Nous avons adopté ce terme couramment utilisé par les auteurs étrangers pour désigner les anévrysmes qui surviennent au cours de l'endocardite infectieuse.

C. Plavsic, B. Djordjevic, et V. Josipovic, en examinant les vaisseaux périphériques dans 94 cas d'endocardite infectieuse, ont trouvé chez 52 d'entre eux des lésions vasculaires dont 47 atteintes d'artères périphériques. Ces lésions sont restées latentes dans 36 cas sur 47. Mais les critères de ces « artérites périphériques latentes » sont un peu fragiles et ces chiffres ne doivent pas faire illusion malgré l'intérêt des conceptions exposées par les auteurs yougoslaves.

A la lumière de ces résultats, la fréquence actuelle de ces accidents reste donc impressionnante.

Nous ne reviendrons pas sur le siège des embols qui reste, comme par le passé, extrêmement varié.

Un premier fait, au contraire, doit retenir l'attention : **leur survenue n'est guère influencée par le traitement antibiotique.** Cates et Christie ont, en effet, retrouvé 24 embolies chez des malades dont le traitement était terminé. Si 8 fois l'infection restait encore active, par contre 15 fois, elle était apparemment jugulée et les embols se sont alors produits de 1 à 70 jours après la fin du traitement chez des sujets dont aucun ne présentait d'arythmie complète. Les deux embolies les plus importantes de la série étudiée (ayant oblitéré l'une l'aorte et l'autre l'artère iliaque) sont survenues chez des malades apparemment guéris. Bien que nous n'ayons pas eu l'occasion de constater des accidents analogues, nous pensons que plusieurs malades décédés brutalement chez eux, après la guérison du processus infectieux, sans qu'on ait de raison de penser à une rechute, ont pu succomber à une embolie massive.

Nous ne pouvons donc que souscrire à la conclusion de Cates et Christie qui estiment que **le risque d'embolie majeure persiste plusieurs mois après la guérison apparente.** Ils vont même jusqu'à écrire que les embolies de la convalescence sont souvent plus sévères que celles qui surviennent pendant le traitement.

Comment s'expliquer l'apparente inefficacité de la thérapeutique contre le risque embolique ? Les antibiotiques ne peuvent éviter la fragmentation des végétations. A l'autopsie des malades traités, on est souvent frappé par l'importance des végétations fibreuses et à demi voire entièrement cicatrisées. Rien ne s'oppose à ce que ces débris cicatriciels se transforment, sous l'effet du torrent circulatoire, en des projectiles emboliques. Cates et

Christie pensent même que, sous l'influence de la cicatrisation, les fragments tendent à devenir "firmer and larger". A l'effritement progressif en petits embols des végétations fraîches, friables, peut se substituer le détachement en bloc d'une grosse végétation fibreuse.

Un deuxième fait mérite mention, c'est la **disparition pratiquement totale des embols infectants** et l'on retrouve là l'action primordiale des antibiotiques sur tout ce qui est directement infectieux au cours de la maladie d'Osler.

Ainsi, l'endocardite infectieuse traitée reste toujours et peut-être plus encore, une maladie embolisante.

## 2° Les anévrysmes mycotiques.

Ce problème est également toujours d'actualité. Nous ne reprendrons pas la discussion ouverte sur la nature primitivement embolique ou artérielle de ces ectasies. Leur fréquence, comme celle des embolies, ne semble pas en nette décroissance. Nous en avons retrouvé chez nos malades 4 exemples nets (dont l'un multiple) d'anévrysmes des artères des membres affirmés grâce à l'examen clinique et le contrôle opératoire ou nécropsique. Cates et Christie en rapportent 20 cas (sur 408 malades) dans lesquels ils font entrer 16 hémorragies cérébrales, 2 anévrysmes mésentériques, un anévrysme fémoral et un anévrysme péricardique.

L'évolution de ces anévrysmes sous l'influence des antibiotiques est assez riche d'enseignements.

Une première notion doit être soulignée, c'est la **curabilité de ces lésions grâce au traitement**. Elles peuvent alors se fixer ou même régresser intégralement sur le plan clinique et même anatomique. Cette éventualité avait été exceptionnellement notée avant les antibiotiques (Langeron). Elle semble actuellement beaucoup plus fréquente et presque banale chez les malades traités. Nous en avons recueilli personnellement un exemple démonstratif que nous allons rapporter.

R... Renée, 57 ans (obs: S 544).

**Résumé :** Endocardite infectieuse à hémoculture négative caractérisée par un état infectieux subaigu avec splénomégalie, la présence d'une insuffisance aortique et l'apparition d'anévrysmes pulsatiles des artères radiales droite et gauche et de l'artère fémorale droite. Traitement par la pénicilline.

cilline puis par la terramycine. Régression complète du syndrome infectieux et des deux anévrysmes radiaux ; stabilisation de l'anévrysme fémoral qui nécessite une cure chirurgicale. Apparition, en cours de traitement, d'une insuffisance cardiaque progressive irréversible et fatale.

Malade entrée dans le service du Professeur Froment le 26 mai 1952, envoyée par le Docteur Finas pour endocardite infectieuse avec anévrysme ilio-fémoral et insuffisance cardiaque.

Dans les antécédents, on ne relève pas de crise de rhumatisme articulaire aigu et l'on n'a pas la notion d'une atteinte cardiaque antérieurement décelée. Une avulsion dentaire a été pratiquée il y a six mois.

L'affection actuelle a débuté il y a trois mois par une baisse de l'état général et une pyrexie à 38-38°7. Puis sont apparus des signes vasculaires. C'est d'abord dans la gouttière du pouls au poignet gauche que s'est développée à bas bruit, sans douleur, une petite tumeur battante suivie à quelques jours d'intervalle d'une tumeur identique à droite. Quelques semaines après, c'est au niveau du pli inguinal droit que le Docteur Finas a découvert une tumeur battante et expansive accompagnée de quelques douleurs dans la jambe droite.

La constatation des signes cardiaques et d'une splénomégalie palpable ont fait porter le diagnostic d'endocardite infectieuse, bien que les hémocultures soient restées négatives. Un traitement pénicillinique et streptomycinique a été institué. Devant l'apparition d'une érythrodermie, la terramycine a été substituée à ces antibiotiques. Si le traitement a heureusement influencé la température qui est tombée à 37°, l'augmentation de la poche anévrysmale inguinale et l'apparition de signes de défaillance cardiaque ont motivé l'entrée dans le service du Professeur Froment pour une intervention éventuelle.

A l'entrée, les constatations suivantes peuvent être faites :

— L'état infectieux semble jugulé et la vitesse de sédimentation est à 5 %. Il n'y a plus de splénomégalie. Les hémocultures sont négatives.

— L'examen cardiaque révèle une insuffisance aortique très importante et très prédominante bien que la séméiologie de pointe puisse faire discuter le rétrécissement mitral. La tension artérielle est à 13,5/4,5. Il existe une dyspnée modérée à l'effort.

— L'examen vasculaire ne permet pas de retrouver les anévrysmes radiaux, mais il confirme l'existence d'une tumeur pulsatile située juste au-dessous de l'arcade crurale droite, de la taille d'une prune. Le pouls poplité est nettement perçu mais le pouls pédieux est très diminué par rapport à celui de la jambe gauche.

— Le reste de l'examen est négatif. Les urines sont normales. La sérologie de la syphilis est normale.

Devant le risque de rupture de l'anévrysme fémoral, la malade est confiée au Professeur Wertheimer pour intervention le 12 juin 1952 : dissection de la face antérieure de l'anévrysme situé dans le triangle de Scarpa sur la face externe de l'artère fémorale commune juste au niveau de la bifurcation.

Incision du sac d'où l'on extrait quelques caillots relativement récents et l'on obstrue par anévrysmorrhaphie au catgut en conservant la voie artérielle maîtresse, la fémorale commune, et, semble-t-il, la fémorale profonde.

Dans les suites opératoires, malgré la persistance de l'apyrexie, l'insuffisance cardiaque s'aggrave ; des œdèmes des membres inférieurs, un gros foie, des crises de subœdème pulmonaire permettent de porter, à la sortie le 27 juin 1952, un pronostic sombre à brève échéance.

Cet aspect d' « anévrysme à éclipse » que notre observation met en évidence, a été rapporté également par J. Dereux, Payelleville, J. Ampe, P. Bayart, Mlle Giard qui ont obtenu une régression complète d'un volumineux anévrysme de l'artère tibiale postérieure. M. Creyx, et J. Levy, G. Giraud et H. Latour, F. Gumpel ont obtenu seulement la stabilisation définitive que, pour leur part, Cates et Christie ont obtenue quatre fois. Plavsic et Djordjevic pensent enfin que, dans la majorité des cas, le processus s'arrête grâce aux antibiotiques.

Une deuxième notion fort importante qui n'avait pu n'être que soupçonnée avant les antibiotiques a aussi été clairement mise en lumière : **l'anévrysme mycotique peut évoluer pour son propre compte et représenter le seul foyer résiduel d'une endocardite infectieuse dont le foyer cardiaque est cicatrisé.** C'est l'opinion de F. Gumpel, de Plavsic et Djordjevic. C'est surtout ce qui ressort d'intéressantes constatations de Cates et Christie. Ces auteurs, soulignant que les anévrysmes mycotiques peuvent apparaître ou du moins se manifester et évoluer après une guérison apparente, ont vérifié anatomiquement un anévrysme cérébral ayant entraîné une hémorragie cérébrale mortelle après un mois de guérison apparente. Ils ont eu la surprise de découvrir des **signes inflammatoires et des microbes au niveau de l'anévrysme alors que les lésions cardiaques étaient cicatrisées et stériles.**

Plus que les embolies, les anévrysmes mycotiques ont donc bénéficié du traitement antibiotique qui a rendu courant un fait exceptionnel autrefois : la régression de ces lésions par le seul traitement médical.

### III. — L'ÉVOLUTION DES SIGNES ET COMPLICATIONS RÉNALES

Allant de l'hématurie microscopique à la forme rénale cliniquement individualisée, l'éventail des manifestations rénales de la maladie d'Osler reste, malgré les antibiotiques, très étendu et très varié.

#### 1° Les manifestations banales.

Elles évoluent sous l'influence du traitement pénicilliné vers une régression progressive mais lente. Si le traitement est efficace, il est de règle de voir persister hématurie microscopique, cylindrurie et albuminurie pendant quelques semaines, voire même après l'arrêt du traitement. Six mois après la guérison il n'y a plus trace des petits signes urinares dans tous les cas où l'atteinte urinaire est restée purement albumino-cytologique. Il y a là un moyen d'apprécier indirectement l'évolutivité de la maladie et actuellement la probabilité de la guérison.

#### 2° Les complications proprement dites.

A l'opposé de la néphrite urinaire pure, l'aspect clinique d'insuffisance rénale avec azotémie, œdèmes ou hypertension est relativement rare au cours de l'endocardite infectieuse. On peut même dire qu'avant l'ère des antibiotiques, cette éventualité était considérée comme très rare, voire même exceptionnelle (Baehr, Löhlein).

La fréquence de cette complication a été étudiée à nouveau dans diverses séries de malades atteints d'endocardite infectieuse traités par les antibiotiques.

Donzelot et Le Bôzec apportent les chiffres suivants :

— avant et pendant le traitement, ils ont vu s'installer un syndrome de néphrite subaiguë dans 24 cas sur 202, soit dans 11,8 % des cas, 14 fois cette complication existait avant tout traitement. 9 fois, elle est survenue malgré le traitement. - 5 fois, les signes de néphrite se sont atténués, complètement dans 3 cas, incom-

plètement dans les deux autres, qui ont conservé une néphrite séquellaire ayant entraîné la mort, 12 et 44 mois après la guérison du syndrome infectieux. - 10 fois, la néphrite s'est installée pendant le traitement. Les dix malades sont morts rapidement.

— après la guérison du syndrome infectieux, il n'y a eu que deux cas de néphrite secondaire apparue un mois et plusieurs mois après. Une fois, cette néphrite a été régressive, l'autre malade est mort rapidement.

Au total, **sur 26 malades atteints d'insuffisance rénale, 22 sont morts.**

Cates et Christie notent que l'urémie a été la cause de la mort de 18 de leurs malades, 8 étant décédés pendant le traitement, 6 un mois, les quatre autres de 5 à 35 semaines après. Dans 16 cas, l'infection était apparemment contrôlée. Deux malades ont eu une forme hypertensive. Un malade a présenté une hématurie trois ans après la guérison et un autre une albuminurie quatre ans et demi après. Les deux auteurs anglais estiment qu'**une atteinte rénale sévère est toujours fatale, en dépit du traitement antibiotique.**

Villareal et Sokoloff ont rencontré une urémie nette allant de 0,75 à 2,24 pour mille dans 14 cas sur 100 et probable dans 9 cas. Six fois, il y avait, en outre, hypertension marquée. **Le pourcentage leur a paru identique chez les malades traités et non traités.**

Spain et King rapportent que, sur 25 cas traités, il n'y a eu aucun exemple de mort par insuffisance rénale. Au contraire, sur 52 cas non traités, 9 morts ont été dues à l'urémie.

Genner, Fischer et Glokner ont eu 10 cas d'azotémie pour 81 malades.

Djordjevic et Lambic, traitant surtout des cas diagnostiqués tardivement, ont constaté l'augmentation de l'urémie chez 74 d'entre eux sur 300, soit 24,6 % et une hypertension dans 11 cas, soit 3,8 %. La normalisation de l'urée sanguine n'a été obtenue que dans 24 cas sur 74, mais il n'y a eu finalement guérison que trois fois.

Dans notre statistique, **nous avons relevé, sur 82 cas, 7 cas de néphrite urémigène. Ces sept malades sont morts.** Dans deux cas, la tension artérielle s'est élevée au-dessus de la normale. Une fois alors, cette hypertension était le seul stigmate, mises à part

l'albuminurie et l'hématurie microscopique, de l'atteinte rénale. Le malade a survécu. Une autre fois, l'hypertension s'intégrait dans un tableau de néphrite œdémateuse, urémigène et hypertensive. Le malade est mort. Dans deux cas avec urémie, l'atteinte rénale a pris le type de la néphrite hématurique. Là encore il y a eu exitus dans les deux cas.

Enfin, on a retrouvé quatre fois, trois ans après la guérison du syndrome infectieux, une albuminurie persistante.

Au total, nous avons rencontré 11 cas d'atteinte rénale importante, soit du fait de la présence de l'urémie, soit du fait de la persistance d'une albuminurie permanente faisant redouter une évolution vers la néphrite chronique.

Nous voudrions insister sur un douzième cas dont les signes urinaires se sont comportés d'une manière assez insolite. Voici le résumé de cette observation :

Mme Leo... (obs. S 91). Femme de 38 ans, présentant une endocardite infectieuse greffée sur une insuffisance mitrale rhumatismale ancienne caractérisée par un syndrome infectieux avec température, frissons, splénomégalie, hémoculture positive au streptocoque viridans associé à une hémiplégie gauche puis à une aphasie transitoire et à des manifestations rénales avec albuminurie à 0,60, hématuries microscopiques, urémie discrète à 0,50 o/oo. Tous ces signes régressent entièrement par un traitement pénicillinique poursuivi pendant 47 jours. Mais **sept mois après la fin du traitement, s'installent à nouveau des signes urinaires caractérisés par une albuminurie à 0,10 et des hématuries microscopiques.** Bien qu'à ce moment, il n'existe aucune température anormale ni aucun autre signe infectieux (hémocultures négatives), **un nouveau traitement pénicillinique est institué et obtient la régression de ces signes urinaires.**

La guérison sans séquelles urinaires se maintient quatre ans après.

Cette observation nous semble devoir être rapprochée des quelques cas dans lesquels une insuffisance cardiaque apyrétique secondaire installée après la guérison du syndrome infectieux, a régressé grâce à la reprise du traitement anti-infectieux. La néphrite de l'endocardite infectieuse pourrait donc, dans certains cas, représenter, comme parfois la myocardite ou l'anévrysme mycotique, **le dernier foyer infectieux évoluant pour son propre compte** chez des malades dont la cicatrisation valvulaire est totale.

Ainsi, l'aspect clinique et évolutif des complications rénales au cours de l'endocardite infectieuse, paraît être le suivant :

Les formes graves, relativement rares, prennent le plus souvent l'allure d'une néphrite azotémique, exceptionnellement œdémateuse, ou hypertensive, ou hématurique. Ces formes graves installées, en règle, avant ou pendant le traitement sont très souvent rebelles aux antibiotiques et entraînent presque toujours la mort.

Les séquelles rénales sont pratiquement négligeables et se traduisent beaucoup plus par une albuminurie persistante que par une véritable néphrite chronique. Des réserves doivent être faites pourtant sur le caractère strictement cicatriciel de l'albuminurie résiduelle. Le cas dont nous avons rapporté l'observation résumée nous semble plaider en faveur de l'origine infectieuse de certains signes urinaires persistants ou récidivants, malgré l'absence d'autres stigmates d'infection et doit imposer un traitement antibiotique de principe dans de telles circonstances.

Deux points méritent d'être soulignés sous l'angle étiologique :

— **C'est d'abord la fréquence des formes à hémoculture négative chez les malades présentant une insuffisance rénale.**

Donzelot et Le Bozec relèvent 15 formes à hémoculture négative sur 24 malades.

Villareal et Sokoloff pensent que les endocardites infectieuses à hémoculture positive n'ont pas fréquemment des lésions rénales graves et que les endocardites infectieuses compliquées d'atteinte rénale grave n'ont pas souvent des hémocultures positives. Ils notent, en outre, que chez ces malades, le streptocoque viridans est au second plan par rapport au streptocoque hémolytique.

Lachnit et Steinbereithner écrivent que les formes sans bactériémie sont plus souvent associées à la glomérulo-néphrite diffuse, par ailleurs rare.

Djordjevic retrouve les mêmes faits mais semble y attacher moins d'importance.

Spain enfin pense que le type bactérien n'a pas d'importance.

Nous-mêmes, relevons, sur 7 endocardites infectieuses compliquées d'urémie, deux cas seulement à hémoculture positive.

— **C'est ensuite, le délai très long qui s'est écoulé habituellement chez les malades entre le début de la maladie et l'institution de la thérapeutique antibiotique.**

On comprend donc l'opinion de nombreux auteurs qui pensent que les antibiotiques ont peu influencé la fréquence des complications rénales graves.

### 3° Quel est le support anatomo-pathologique des complications rénales ?

— Les différents types lésionnels dont l'étude avait été inaugurée par Baehr et par Löhlein ont été précisés par Jouve ; à côté des infarctus banaux, on retrouve avec le maximum de fréquence des lésions de **glomérulo-néphrite dite embolique** qui se caractérise :

— par l'atteinte d'une ou plusieurs anses vasculaires dans un nombre variable de glomérules ;

— par l'absence d'autres lésions sur les glomérules intacts ;

— par la coexistence de lésions glomérulaires à des stades différents de développement.

La glomérulo-néphrite embolique peut faire place dans quelques cas à une **glomérulo-néphrite banale d'allure subaiguë ou chronique**, prenant une topographie diffuse, insulaire ou parcelaire.

Les lésions tubulaires enfin n'ont jamais une très grande importance.

— **Classiquement, la glomérulo-néphrite embolique était considérée comme rarement capable d'entraîner des signes cliniques d'insuffisance rénale manifeste.** On aurait donc pu penser que cette lésion aurait guéri sans complication, grâce au traitement antibiotique. En 1949 encore, S. Boyarski et coll. rapportant un cas d'endocardite infectieuse compliquée d'urémie sévère due à une glomérulo-néphrite embolique focale, le présentent comme une rareté et notent qu'il n'y a eu, à ce moment, que 16 cas analogues publiés dans la littérature. Or, Villareal et Sokoloff ont étudié, en 1950, les lésions rénales dans 100 cas personnels traités et non traités d'endocardite infectieuse dont 14 étaient compliquées d'urémie nette. Dans 8 de ces 14 cas, les lésions anatomiques étaient celles de la glomérulo-néphrite embolique et dans les 5 autres cas, il existait une néphrite subaiguë ou chronique.

Ainsi, **la notion de la bénignité et de la réversibilité de la glomérulo-néphrite embolique doit probablement être révisée.** Cette lésion concourt souvent en compagnie d'autres altérations apparemment plus graves sur le plan anatomique   créer une insuffisance rénale.

— L'**hypertension** beaucoup plus rare que l'urémie semble être très rarement en rapport avec une glomérulo-néphrite embolique. Pour Villareal et Sokoloff, elle est en rapport avec une néphrite subaiguë ou chronique banale dans 5 cas, et avec une glomérulo-néphrite embolique dans un cas seulement. Djordjevic, lui aussi, la met en rapport soit avec de grands infarctus multiples, soit avec des lésions endart ritiques diffuses.

— Enfin, fait curieux, **il n'est pas rare de ne pouvoir trouver à l'autopsie, aucun support anatomique des signes cliniques évidents.** Sur 9 cas d'urémie au cours de l'endocardite infectieuse autopsiés au John Hopkins Hospital, entre 1925 et 1945, deux fois les reins étaient strictement normaux à l'examen anatomo-pathologique.

Il semble donc qu'on ait quelques difficultés à établir un parallélisme entre les signes cliniques et les lésions anatomiques constatés au cours de l'endocardite infectieuse.

On peut se demander si les antibiotiques qui n'ont guère modifié la fréquence des signes rénaux et les rendent parfois même plus apparents chez certains malades en leur donnant le temps d'apparaître, ont, au contraire, entraîné une diminution du nombre des lésions anatomiques.

C'est l'opinion de Spain et King qui n'ont découvert à l'autopsie de 25 malades traités aucune lésion rénale évidente sur le plan anatomique. Mais Villareal et Sokoloff ont montré, par contre, et leur avis nous semble avoir plus de poids, que **l'incidence des lésions rénales anatomiques est la même (de l'ordre de 25 %) dans une série de 78 cas non traités et une autre série de 22 cas traités.**

#### IV. — L'ÉVOLUTION DES AUTRES SIGNES ET COMPLICATIONS

Nous ne passerons pas en revue l'ensemble des signes aberrants et des complications exceptionnelles de l'endocardite infectieuse, car cela nous entraînerait hors du cadre que nous nous sommes fixé.

Nous nous contenterons d'attirer l'attention sur quelques aspects cliniques qui nous semblent intéressants, soit parce que leur évolution a été modifiée par le traitement antibiotique, soit parce qu'ils ont posé des problèmes un peu particuliers chez les malades que nous avons observés.

Dans l'ensemble, nous avons surtout été frappés par l'importance minime des signes atypiques et nous pensons — sans pouvoir apporter de pourcentage — que le traitement antibiotique a encore réduit la fréquence des complications déjà rares autrefois.

— C'est ainsi que les **signes et complications oculaires**, pourtant recherchés systématiquement, chez nos malades, se sont réduits à la découverte dans 10 % des cas, de signes relativement évocateurs à l'examen du fond d'œil.

— Les **signes et complications hématologiques** n'ont pris que, dans de très rares cas, une importance notable.

Banale est, en effet, la constatation d'une **anémie discrète** et d'une **polynucléose** modérée chez ces grands fébricitants et c'est à cela que se résume actuellement en général l'aspect hématologique de la maladie. La polynucléose, en particulier, est souvent absente et lorsqu'elle existe au départ, elle se réduit très vite si le traitement est efficace. Nous n'avons pas noté de réaction très intense portant sur la série mono-histiocytaire.

Par contre, dans quelques cas, une **anémie intense** peut être d'emblée et rester au premier plan de la scène clinique. Le problème de la nature exacte d'une anémie chez un oslérien n'est pas toujours facile à résoudre, comme l'ont montré récemment W.B. Parsons, T. Cooper, et Scheifley. Une de nos observations met assez bien en relief ces difficultés.

G... Marc (obs. V 314).

**Résumé :** Endocardite infectieuse greffée sur un rétrécissement sous-aortique probablement congénital. Hémoculture négative. Anémie s'aggravant rapidement au cours d'un traitement streptomycinique intensif et entraînant finalement la mort. Végétations aortiques et mitrales et anévrysme mitral valvulaire à l'autopsie.

Homme de 42 ans, reçu le 30-9-1949, avec le diagnostic d'endocardite infectieuse. Il n'a jamais présenté de crises de rhumatisme articulaire aigu, mais à 17 ans, on a noté, pour la première fois, l'existence de lésions valvulaires qui ont entraîné la dispense du service militaire. Aucun signe d'insuffisance cardiaque.

En juin 1949, peu de temps après un traitement dentaire, s'est installée une température oscillant entre 38° et 39°5. **Une hémoculture aurait été alors positive au pneumocoque.** Un traitement, d'abord salicylé, institué fut inefficace et n'empêche pas le maintien de la température aux environs de 39° et l'apparition de frissons, d'asthénie et d'amaigrissement.

Un traitement pénicillinique fut pratiqué à partir du 17 août, aux doses de 3 millions d'unités par jour pendant 10 jours, puis à doses décroissantes jusqu'au 7 septembre. La température descendit alors jusqu'à 37°7-37°9 et se maintint à ce taux.

L'apparition d'un panaris d'Osler incita le médecin traitant à conseiller l'hospitalisation.

L'examen pratiqué à l'entrée dans le service révèle les faits suivants : malade **pâle, amaigri, subfébrile** (température à 37°7 le soir, avec vitesse de sédimentation à 10 %) - la rate est perçue en inspiration profonde - léger hippocratisme digital. Du point de vue cardiaque, frémissement et souffle systolique de pointe faisant discuter l'insuffisance mitrale ou le rétrécissement aortique - souffle diastolique et rythme à trois temps à la pointe faisant discuter le rétrécissement mitral ou l'insuffisance aortique avec galop.

A la radioscopie, le cœur est augmenté de volume avec silhouette mitrale. L'électrocardiogramme révèle une surcharge ventriculaire droite et fait discuter un bloc de branche droite fruste.

Certains examens de laboratoire ont été pratiqués :

- les hémocultures répétées sont restées négatives.
- les urines sont normales et l'urée est à 0,35 pour mille.

— l'examen de sang révèle une **anémie à 2.610.000** avec 12.000 globules blancs se répartissant ainsi : — 60 % de polynucléaires neutrophiles, — 4 % de polynucléaires éosinophiles, — 15 % de lymphocytes, — 4 % de moyens monocytes, — 17 % de grands monocytes.

Un traitement antibiotique, **au rythme de 3 gr. de streptomycine par jour**, est institué et poursuivi du 6 octobre 1954 au 21 octobre 1954. Cette thérapeutique n'empêche pas l'apparition de quelques irrégularités thermiques et surtout l'**aggravation très rapide de l'anémie** objectivée par une numération pratiquée le 25 octobre 1954 : globules rouges : 1.190.000 ; globules blancs : 34.000, dont 70 % de polynucléaires neutrophiles ; 20 % de lymphocytes ; 10 % de monocytes.

Le 25 octobre 1954, le malade sombre dans un état semi-comateux et malgré une transfusion, le décès se produit le 26 octobre 1954.

**L'autopsie** a révélé les faits suivants :

- le cœur pèse un kilo.
- le péricarde contient une petite quantité de liquide séro-fibrineux.
- l'aorte est très étroite (6 cm de circonférence au-dessus des valvules, après également).

- les parois musculaires du ventricule gauche sont très épaisses et mesurent 3,5 cm au-dessous des valvules, 3 cm vers la pointe et 5 cm au niveau du septum interventriculaire.

- la cavité, par contre, n'est pas très élargie et semble au contraire virtuelle à la coupe.

- **la région sous-aortique est le siège d'un rétrécissement par bride scléreuse** unissant la valve mitrale à la cloison. Cette disposition paraît bien congénitale.

- les sigmoïdes aortiques sont le siège de **lésions d'endocardite infectieuse nettes** : gros bourgeon flottant sous une sigmoïde, végétation de petite taille sur les deux autres.

- l'orifice mitral qui n'admet qu'un doigt présente d'une part des lésions végétantes moins exubérantes que sur les sigmoïdes et d'autre part un anévrysme de la grande valve, en regard des végétations aortiques, faisant saillie dans l'oreillette gauche et perforée à son sommet.

- enfin, il existe une plaque d'endocardite septale.

Les viscères présentent des lésions discrètes :

- la rate dure, un peu hypertrophiée est le siège d'un petit infarctus.

- le foie est typiquement muscade.

- les reins sont un peu gros et pâles sans infarctus. A l'examen microscopique, on ne note qu'une discrète dilatation des vaisseaux du flocule glomérulaire sans inflammation et sans signe de néphrite.

- **la moelle osseuse enfin ne présente qu'une érythroblastose modérée.**

Ainsi, cette observation pose le **problème de l'origine infectieuse ou médicamenteuse streptomycinique d'une anémie grave, rapidement mortelle.**

Si l'action toxique de l'antibiotique ne peut être affirmée, du moins reste-t-on étonné de l'aggravation rapide inhabituelle dans l'endocardite infectieuse **d'une complication anémique** qui ne trouve aucun support anatomique dans l'état de la moelle, des reins et de la rate.

Peut-être peut-on donc être amené à discuter actuellement de temps à autre la part du médicament ou du conflit thérapeutique. Mais, en règle, la majorité des anémies graves que nous avons observées ont évolué parallèlement aux signes d'intoxication urémique et les complications rénales nous semblent devoir être

actuellement les grandes pourvoyeuses en matière d'anémie grave au cours de l'endocardite infectieuse.

Le **purpura** a représenté, pour nous, un signe de constatation assez rare qui ne s'est jamais accompagné d'hémorragies et qui n'a donc pas comporté de gravité propre.

Par contre, l'**ictère hémolytique** a été dans un cas au premier plan de la scène clinique.

Bo... Joseph, 30 ans (obs. V 640).

**Résumé : Endocardite infectieuse à hémoculture négative ayant débuté par un ictère.** Apparition de signes de défaillance cardiaque, de signes infectieux, de signes rénaux. Constatation d'une insuffisance aortique. **Accentuation de l'ictère qui prend un caractère hémolytique signé par la positivité de la réaction d'Hymans van den Bergh indirecte et la découverte d'agglutinines sériques.** Hépato-splénomégalie associée. Décès malgré le traitement antibiotique.

Malade qui entre dans le service le 28 septembre 1953 pour asystolie. Ses seuls antécédents sont représentés par des arthralgies épisodiques avec gonflement articulaire sans température, pendant une période de trois jours en 1946, alors que le malade faisait son service militaire en Autriche.

**L'histoire pathologique commence en avril 1953 par un ictère** précédé de température à 39° et de douleurs de l'hypocondre droit ; il s'est agi d'un ictère franc accompagné de selles décolorées et d'urines foncées. Le malade a présenté, au bout de trois semaines, une crise urinaire certaine, puis l'ictère a pâli et la convalescence a été marquée par une grande asthénie et l'installation d'une dyspnée d'effort qui empêche le sujet de reprendre son métier de cultivateur. A cette période, le médecin aurait parlé de souffle cardiaque.

L'été 1953 se passe de façon plutôt médiocre : la dyspnée augmente progressivement, des oedèmes apparaissent et en septembre, l'essoufflement continu avec recrudescences pseudo-asthmatiques nocturnes tous les deux jours obligent à s'aliter ce malade qui conserve toujours depuis avril, un subictère conjonctival avec, de temps à autre, un ictère cutané plus foncé. Cependant, vers le 15 septembre, la réapparition d'un ictère franc avec décoloration stercorale et cholurie accompagnée de signes d'asystolie font adresser le malade dans le service. La température n'a pas été contrôlée mais n'était pas perçue comme anormale. L'interrogatoire minutieux ne trouve aucun antécédent cutané suspect : ni pyodermite, ni furoncle, ni faux panaris. Le malade se plaint de temps à autre de frissons, mais la température d'entrée n'est que de 38° avec vitesse de sédimentation à 90 % et **trois hémocultures dans les premières quarante-huit heures sont négatives.** Aucun traitement antibiotique n'avait été fait antérieurement. Les doigts ne sont pas hippocratiques. Les membres inférieurs sont très oedématisés ainsi que les deux mains. La sérologie est négative. L'**examen** montre un syndrome complexe comprenant dès l'entrée le 28 septembre 1953 :

1° Une **cardiopathie aortique** importante avec insuffisance aortique 4/6 sans frémissement diastolique, mais avec galop, roulement de Flint et troubles du rythme que l'électrocardiogramme montre composé de bloc auriculo-ventriculaire partiel avec périodes de Wenckebach et échappement ventriculaire et de trouble de conduction intra-ventriculaire. La tension artérielle est de 17/4. Un traitement ouabaïne-camphre est commencé de suite.

2° Un **syndrome pleural de la base droite** qui paraît traduire un épanchement important. Une première ponction en arrière ramène après deux essais un liquide purulent, marron clair, fétide, que l'examen montre composé de 90 % de polynucléaires dégénérés, sans germe à l'examen direct, ni à la culture. On injecte dans la plèvre 0,50 de sumédine, 50.000 unités de pénicilline et 0,50 de streptomycine. On commence par ailleurs, deux jours après l'entrée, un traitement général streptomycine-pénicilline.

3° Un **syndrome hématologique** fait d'une **anémie importante à 2 millions** (avec hémoglobine à 25, valeur globulaire à 0,50) et d'une polynucléose à 18.000 avec 85 polynucléaires %.

**Le foie est très gros** (plus d'une main) ainsi que la **rate** (4 travers). Ces deux organes paraissent durs.

L'**ictère** est variable d'un jour à l'autre. Il s'agit d'un ictère dissocié sans sels ni pigments biliaires, avec **bilirubinémie directe positive mais surtout indirecte à 5 unités** Van den Bergh. On songe à la possibilité d'un ictère hémolytique et l'on entreprend de suite des recherches dans ce sens.

— urobilinurie.

— myélogramme : moelle riche mais normale.

— résistance globulaire normale.

— **présence d'auto et d'isoagglutinines à froid, en sérum physiologique et en milieu albumineux, jusqu'à une forte dilution (1/128).** Pas d'hémolysines.

4° Les urines contiennent 4 g. d'albumine, de nombreuses hématies, de rares polynucléaires, quelques cylindres granuleux. L'urée est à 0,45 et la diurèse d'un litre quotidien. Weber +++ dans les urines.

Les autres examens de laboratoire donnent :

— cholestérol : 1,10.

— tests hépatiques : — Gros I.

— McLagan 5.

— Hanger +++.

L'**électrophorèse** montre une nette augmentation des gamma-globulines.

En dépit du traitement anti-anémique (Vit. B12, perfusion globules rouges) et cardiotonique, **le malade succombe 7 jours après son entrée.**

L'autopsie est pratiquée le 5 octobre, sept heures après le décès.

— **pleurésie purulente** de la grande cavité avec grosse coque pleurale engageant tout le lobe inférieur. La coupe systématique des poumons ne montre pas d'abcès, même miliaire. Pas de lésions tuberculeuses. Rien au poumon, ni à la plèvre gauche.

— le **cerveau** est oedémateux, revêtu d'une exsudation louche permettant d'affirmer la réaction puriforme méningée. La coupe du cerveau et du cer-  
velet ne montre pas d'abcès.

— le **foie** pèse 2,500 kg. Il n'est pas dur et a l'aspect du foie cardiaque. Il n'y a pas d'abcès non plus dans la rate qui pèse 600 g. Les **reins** sont congestifs sans néphrite macroscopique. Il y a un peu d'ascite.

— le **cœur**, très volumineux, pèse 580 g. Il n'y a pas de réaction péri-cardique. Mitrale, tricuspide et artère pulmonaire sont normales. Par contre, l'aspect des sigmoïdes aortiques est très intéressant, permettant le diagnostic formel d'endocardite infectieuse, un peu atypique simplement par l'aspect semi-cicatriciel d'une région commissurale qu'on aurait pu penser lié à un traitement antibiotique antérieur et qu'il est plus logique d'interpréter comme une sclérose rhumatismale antérieure ayant servi de point d'appel à l'endocardite infectieuse. La valvule antéro-gauche est pratiquement normale, un peu épaissie peut-être de façon diffuse, la valvule postérieure subnormale dans ses deux tiers gauches, mais pratiquement détruite dans son tiers droit dont il ne reste qu'un bourrelet commissural et inférieur. La valvule antéro-droite est moins altérée, mais présente cependant, sur sa partie gauche, attenant à la commissure qui l'unit à la valvule postérieure, des lésions analogues à celles précédemment indiquées, mais moins intenses. A noter toutefois sur la commissure malade, une minuscule végétation en crête de coq tout à fait typique. Sous la commissure la plus malade, à 4 ou 5 mm en dessous, grosse plaque d'endocardite septale de la grosseur d'un petit ongle de cinquième doigt, expliquant facilement le bloc.

L'examen histo-pathologique a enfin apporté les précisions suivantes :

Le **foie** présente un aspect typique de **foie cardiaque** avec dilatation capillaire globale, toujours prédominante au centre du lobule, avec quelques zones hémorragiques centro-lobulaires. Quelques beaux aspects en cocarde. Aucune réaction scléreuse. Pas de lésions cellulaires ni d'aspect inflammatoire.

Le **rein** est pratiquement **normal**. Aucune lésion de glomérulite en foyer de l'endocardite infectieuse. Pas de néphrite. Pas de stigmate d'hémolyse. Le rein est très congestif, avec dilatation capillaire diffuse, œdème glomérulaire, dilatation des vaisseaux droits. Cette quasi-intégrité rénale frappe étant donné le syndrome néphritique décrit dans l'observation.

La **rate** a une structure conservée. La pulpe rouge présente une nette hyperplasie réticulaire avec dans les tissus de très nombreuses cellules, en particulier des polynucléaires. Stase modérée.

Le **fragment de plèvre** montre des lésions typiques de pleurésie purulente. Le feuillet pleural, très épaissi, est formé de tissu conjonctif assez lâche, renfermant de très nombreux néo-capillaires et surtout d'innombrables cellules inflammatoires. En certains points, on voit de véritables abcès miliaires. La face profonde donne assise à un tissu pulmonaire profondément remanié. La structure alvéolaire ne persiste que par places : l'ensemble est assez homogène et formé d'une nappe cellulaire dense dans laquelle on reconnaît quelques cellules alvéolaires desquamées, mais surtout de très nombreuses cellules inflammatoires et en particulier de polynucléaires presque tous altérés. Il existe donc des lésions d'alvéolite suppurées.

La face superficielle de la plèvre est recouverte par un enduit fibrineux qui enserre dans ses mailles d'innombrables cellules inflammatoires : une vaste zone est complètement abcédée avec début de coque à la périphérie.

— Les **signes hépatiques** sont classiquement recherchés et cette question a subi un regain d'actualité depuis les travaux de Trias de Bes, de Coumel et Camelin, de Marc Antoine, qui ont bien montré la fréquente perturbation des tests hépatiques de floculation traduisant le déséquilibre humoral. Chez l'un de nos malades, l'évolution hépatique a fait figure de véritable complication et nous a semblé posséder un support anatomo-pathologique spécial ; aussi voulons-nous présenter rapidement cette observation qui fait discuter la **possibilité de l'évolution cirrhogène des lésions hépatiques de la maladie d'Osler**.

Ma... Henri (obs. V 425).

**Résumé : Endocardite infectieuse à streptocoque viridans.** Guérison de l'état infectieux par le traitement pénicillinique. Apparition d'une **défaillance cardiaque secondaire précoce**. Aggravation rapide. Constataction tardive de **signes d'insuffisance hépatique** (purpura, altérations biologiques). Décès. Autopsie. Lésions d'**endocardite infectieuse cicatrisée**. **Sclérose hépatique diffuse, très mutilante**.

Cet homme de 40 ans, qui est porteur d'une insuffisance mitrale d'origine rhumatismale bien tolérée, voit s'installer en septembre 1949, un état infectieux accompagné de dyspnée d'effort et de pâleur intense. Il est hospitalisé deux mois plus tard dans le service du Professeur Froment.

**Des hémocultures sont alors positives (streptocoque viridans)**. Il n'y a, à ce moment, **aucun signe d'atteinte viscérale (hépatique en particulier)**. Le traitement pénicillinique amène rapidement la **guérison du syndrome infectieux**. Mais en janvier 1950, apparaît une **défaillance cardiaque nette** tandis que le souffle systolique de pointe augmente très brusquement d'intensité. L'asystolie s'aggrave peu à peu sans que les signes infectieux réapparaissent et prend une expression surtout **hépato-ascitique**. En 1951, une nouvelle hospitalisation est motivée par l'apparition d'un **purpura généralisé discrètement hémorragique**. **Les tests hépatiques de floculation sont très fortement positifs**. Les urines contiennent en abondance des **sels et des pigments biliaires**. La sérologie de la syphilis est négative dans le sang. Le taux de prothrombine est à 48 %. La mort survient le 27 juillet 1951 dans un tableau de défaillance cardiaque et hépatique.

**L'autopsie** permet de constater l'existence d'un gros cœur de 540 g. dont la valvule mitrale porte les **stigmates d'une endocardite infectieuse guérie**, greffée sur des lésions rhumatismales anciennes. Le foie est très hypertrophié, il a un aspect « muscade » à l'examen macroscopique et du



Fig. 14 et 15. — Obs. Mart... (H 145).  
Aspect des lésions histologiques du foie montrant  
l'importance de la sclérose jeune et en pleine évo-  
lution. Elle coexiste avec des stigmates inflamma-  
toires, en particulier péri-portaux (fig. 15)

point de vue histologique, les altérations peuvent être schématisées de la manière suivante (fig. 14 et 15) :

1° Lésions de foie cardiaque indiscutable avec dilatation diffuse de tous les capillaires et parfois même véritable plaque hémorragique.

2° Il existe, de plus, de **très importantes lésions scléreuses** du foie intéressant parfois plusieurs champs microscopiques. Cette sclérose est très inégalement répartie puisque certaines zones de la préparation en sont complètement indemnes. Sa topographie est très difficile à préciser du fait de son extension, elle n'est sûrement pas périlobulaire, mais sur certains lobules, on a l'impression d'un point de départ centro-lobulaire. Cette sclérosé est très jeune, finement fibrillaire, assez riche en cellules conjonctives, elle renferme de nombreuses cellules hépatiques séquestrées et de très nombreux capillaires gonflés d'hématies, elle est très nettement prédominante sous la capsule, elle s'accompagne de phénomènes inflammatoires assez importants constitués par des infiltrats de cellules rondes, situés presque toujours à la périphérie des espaces de Kiernan ; il existe, de plus, à ce niveau, une très nette hyperplasie kuppérienne.

En somme, **sclérose hépatique d'une extrême importance réalisant de véritables mutilations jeunes et évolutives, coexistant avec des lésions de foie cardiaque évident.** Il est impossible de penser à une cirrhose cardiaque pure et il s'agit vraisemblablement d'un processus mixte : cirrhose cardiaque plus hépatite d'endocardite infectieuse à évolution cirrhogène du fait de la thérapeutique et de l'évolution prolongée.

— **Les suppurations et les abcédations font actuellement figure de très grande rareté.** C'est un trait particulier à l'évolution de l'endocardite traitée et nous l'avons déjà souligné à propos de l'absence de suppuration des embolies. L'un de nos malades a présenté pourtant une pleurésie purulente enkystée qui paraissait stérilisée lors de la vérification anatomique.

— **Les signes neurologiques** enfin sont à rattacher aux accidents vasculaires. En effet, ils sont sous la dépendance d'embolies cérébrales et d'hémorragies par rupture d'anévrysme mycotique. On pourrait peut-être invoquer aussi, dans certains cas, la survenue de phlébites cérébrales dont à la lecture de certaines observations américaines (Beckwith), on s'aperçoit que le diagnostic est posé outre-Atlantique avec une grande facilité mais dont nous ne connaissons pas d'exemple d'observation anatomoclinique convaincante.

Douze de nos malades ont présenté telle ou telle de ces complications neurologiques, 10 fois à type d'hémiplégie et 2 fois à type d'hémorragie méningée, — 5 d'entre eux sont morts de ces complications.

En somme, de l'étude de notre série de malades traités se dégage peut-être l'impression que l'endocardite infectieuse tend actuellement à s'amputer, grâce aux antibiotiques, de beaucoup des complications atypiques et trompeuses que l'on décrivait jadis.

## V. — LA MORT SUBITE

Il nous reste à envisager une évolution dramatique que nous avons rencontrée assez fréquemment : **7 de nos malades sont morts subitement**. Cette éventualité représente le cinquième environ des décès que nous avons enregistrés.

— Dans deux cas, nous avons élucidé le mécanisme de cet accident :

— une fois (obs. V 538), le décès a été provoqué par une **occlusion ostiale de la coronaire droite** alors que le traitement était en cours et l'infection encore évolutive.

— une autre fois (obs. S 184), c'est une **embolie cérébrale massive** qui a été responsable un mois après la fin d'un traitement qui avait apparemment guéri le processus infectieux.

— Mais, dans les cinq autres cas de mort subite, nous en sommes réduits, faute de contrôle anatomique, à des hypothèses :

Ces décès sont tous survenus chez des malades qui paraissaient guéris après la fin du traitement.

Dans le cas (obs. S 73) où le décès est survenu après trois ans, le malade avait présenté au cours du traitement successivement une aphasie puis une hémiparésie gauche et **l'on peut seulement supposer que la mort a été consécutive à la rupture d'un anévrysme mycotique cérébral résiduel**.

Dans trois cas (obs. S 66 - S 522 - S 117 bis), les sujets présentaient deux fois un bloc de branche gauche et une fois un bloc de branche droit et **ces troubles de conduction ont pu conditionner la mort subite**.

Dans un dernier cas, aucun indice n'oriente vers la cause de la mort.

Nous avons ainsi retrouvé certaines complications que nous avons déjà envisagées dans le cadre de l'évolution cardio-vasculaire : **l'occlusion coronarienne, les troubles de conduction, l'embolie cérébrale, et probablement l'anévrisme mycotique cérébral.**

Nous ne pensons pas que du point de vue théorique, il existe beaucoup d'autres hypothèses susceptibles d'expliquer la mort subite survenant au cours ou à la suite de l'endocardite infectieuse. Une cause assez exceptionnelle a été signalée par Lutembacher, c'est l'enclavement orificiel d'un caillot au niveau de l'orifice aortique. Au total, la mort subite semble sous la dépendance :

— d'**accidents coronariens à type d'embolie** ou d'occlusion ostiale dont le risque diminue rapidement pour devenir nul après six mois.

— d'**embolies massives** surtout cérébrales et probablement aussi pulmonaires, là encore plus menaçantes tant que la cicatrisation n'est pas totale.

— d'**anévrismes mycotiques** dont la rupture ne peut guère conditionner la mort subite que dans certains territoires (circulation cérébrale essentiellement et peut-être aorte). Ces ruptures peuvent se produire longtemps après la guérison.

— de **troubles de conduction**, bloc total ou bloc partiel qui, liés à l'endocardite septale, n'en restent pas moins menaçants alors même qu'elle n'évolue plus.

## C. — L'AVENIR DES SUJETS GUÉRIS

Beaucoup de malades ne gardent aucune trace de leur **endocardite infectieuse** (qui est parfois même susceptible, nous l'avons vu, d'améliorer certaines cardiopathies congénitales telles le rétrécissement pulmonaire, mais il n'y a là qu'une curiosité).

Au contraire, dans certains cas, l'avenir des sujets guéris reste hypothéqué par certaines **séquelles**. Une **récidive** est, par ailleurs, toujours à craindre.

Enfin, dans le cas où la greffe infectieuse s'est produite sur une cardiopathie rhumatismale, la **reprise du processus bouillaudal** peut survenir un jour ou l'autre chez quelques malades.

### I. — LES SÉQUELLES

Deux types de lésions séquellaires sont à redouter :

— d'une part, les lésions valvulaires pré-existantes peuvent avoir été aggravées du point de vue hémodynamique, la tolérance de la cardiopathie est alors moins bonne après l'épisode infectieux.

— d'autre part, certaines complications de l'endocardite infectieuse ne sont pas susceptibles de guérir entièrement et en particulier il existe de temps à autre d'importantes séquelles neurologiques.

#### 1° Aggravation de la cardiopathie pré-existante.

Lorsque l'on tente d'apprécier l'influence de l'épisode d'endocardite infectieuse sur la cardiopathie pré-existante, on se heurte à des difficultés presque insurmontables :

— faute de critères précis de la tolérance d'une cardiopathie donnée, on en est réduit à apprécier cette tolérance d'après les déclarations du malade dont l'imprécision et le caractère subjectif ne sauraient échapper.

— comment, par ailleurs, déterminer quelle aurait été l'évolution spontanée de certains malades porteurs, dès avant l'endocardite infectieuse, de grosses lésions valvulaires susceptibles d'entraîner en dehors de toute greffe infectieuse une défaillance cardiaque à une échéance rapprochée ?

Nul n'ignore le caractère capricieux de la tolérance cardiaque. Deux lésions apparemment identiques peuvent se décompenser dans des délais extrêmement variables.

Ceci explique que nous manquions de documents précis sur ce sujet.

Dans notre statistique, nous avons essayé d'évaluer la tolérance de 38 malades guéris en se référant uniquement aux déclarations des sujets sur leur état fonctionnel avant et après l'endocardite infectieuse. — 27 sujets s'estiment capables d'efforts identiques à ceux qu'ils pouvaient faire avant la greffe infectieuse. — 11 sujets, par contre, ont été aggravés, en dehors de toute insuffisance cardiaque :

— dans 2 cas, il s'agit de malades ayant présenté un tableau de sigmoïdite infectieuse primitive et gardant une énorme insuffisance aortique susceptible à elle seule d'expliquer une insuffisance cardiaque rapide. Ces deux malades mènent, malgré tout, une vie active et ont repris leur travail.

— dans 4 cas, il s'agit de malades porteurs de très grosses lésions valvulaires antérieures à l'endocardite infectieuse (obs. S 6 : rétrécissement mitral serré - S 93 : maladie mitrale et insuffisance aortique - S 197 : énorme insuffisance aortique - S 383 : rétrécissement mitral et insuffisance aortique).

Il est impossible d'affirmer que les signes d'insuffisance cardiaque constatés dans les années qui ont suivi la guérison n'auraient pas fait leur apparition même s'il n'y avait pas eu de greffe infectieuse.

— Dans 5 cas, il s'agit de malades qui présentaient des lésions hémodynamiquement peu importantes (obs. S 8 - S 143 - 1038 - 2599 - H 3114) qui étaient indemnes de toute insuffisance cardiaque avant l'endocardite infectieuse et qui présentent maintenant une gêne fonctionnelle minime mais indiscutable.

Parmi ces cas, notons en particulier l'observation 2599 dans laquelle une insuffisance aortique minime est venue se surajouter à l'insuffisance mitrale pré-existante et semble responsable de la dyspnée d'effort qui n'existait pratiquement pas auparavant.

Nous ne nous dissimulons pas que les faits que nous venons de rapporter manquent de rigueur scientifique. Il n'est pourtant pas indifférent de constater que **la plupart des malades guéris gardent une tolérance cardiaque inchangée et que parmi les cas relativement rares où l'endocardite infectieuse semble avoir dimi-**

nué cette tolérance, il y a bon nombre de grands cardiaques valvulaires dont l'avenir était de toute façon assez sombre.

## 2° Séquelles extra-cardiaques.

— Ces séquelles sont presque entièrement secondaires à des accidents neurologiques.

Dans 7 cas (obs. S 73 - S 91 - S 92 - S 197 - S 258 - H 3297 - S 3840), ces accidents n'ont pas entraîné la mort. Il s'agissait cinq fois d'hémiplégie droite ou gauche et une fois d'hémorragie méningée. Dans un cas seulement (H 3297), une hémiplégie droite avec aphasie n'a pas régressé complètement. Le malade garde une élocution un peu gênée et une hémiparésie minime.

Le Bozec note que chez six malades l'hémiplégie a régressé entièrement ou avec des séquelles minimales. Dans un premier cas, l'hémiplégie a persisté, accompagnée de troubles psychiques et de crises comitiales. 22 mois après, le malade est mort brusquement dans un coma installé après une crise convulsive, ce qui évoque évidemment la rupture d'un anévrysme mycotique. Enfin, chez un autre malade, des crises jacksoniennes ont disparu entièrement après la guérison.

—, Un autre type de séquelles exceptionnellement rencontrées a été réalisé par la **persistance d'une splénomégalie** après la guérison.

G. Giraud et Cazal insistent sur l'intérêt de la splénectomie chez les malades conservant, après la guérison, une splénomégalie même modérée mais s'accompagnant de poussées de déglobulisation splénogènes.

Il ne s'agit-là que de curiosités et on est, au contraire, en règle, frappé par la **régression totale de la splénomégalie sans aucune séquelle hématologique**. C'est ce qui s'est passé chez tous nos malades guéris.

## II. — LES RÉINFECTIONS OU RÉCIDIVES

Le fait même que l'endocardite infectieuse puisse être cicatrisée par le traitement moderne implique la possibilité de récidives puisqu'il ne s'agit pas là d'une infection immunisante, la carence des processus de défense naturelle étant même une des caractéristiques biologiques de l'endocardite infectieuse.

Dès lors, les récides succédant à une infection nouvelle étaient prévisibles chez les sujets guéris et nombre d'observations démonstratives ont été peu à peu publiées.

1° **Quels sont les critères qui permettent d'affirmer la récidive ?**

— il est indispensable d'abord qu'entre la première endocardite infectieuse et la récidive, on ait la **notion d'un intervalle libre de tout signe infectieux** tant clinique (apyrexie, vitesse de sédimentation normale, sédiment urinaire normal) que bactériologique (hémocultures répétées négatives) pendant un temps suffisant. Il faut ne pas avoir affirmé la guérison à la légère et constater qu'elle se maintient sans rechute.

— il faut ensuite **asseoir le diagnostic de la récidive sur des bases solides** et en particulier sur la positivité des hémocultures.

— il faut enfin **différencier la récidive d'une rechute**. Il y a une **certitude lorsque le second germe est différent du premier**. Il y a une **présomption qui équivaut à une certitude** lorsque, après une période de guérison apparente de plus d'un an, la récidive possède une porte d'entrée.

Il n'y a **pas de certitude absolue** lorsque les germes isolés dans deux épisodes successifs sont les mêmes, ou même lorsque l'un des deux épisodes s'est accompagné d'hémocultures négatives. Il est indiscutable que l'étude des résistances comparées des deux germes ne constitue pas une base de différenciation suffisante. Par contre, une étude minutieuse des caractères biochimiques du germe et de son type sérologique apportera souvent des arguments valables. Mais lorsque l'on se trouve deux fois devant le même germe, il n'y a pas là un argument suffisant pour écarter a priori la récidive au profit de la rechute. Il ne faut pas oublier, en effet, que les streptocoques sont responsables de l'immense majorité des endocardites infectieuses. La coïncidence est donc parfaitement admissible. Si, au contraire, un malade présentait une récidive apparente d'une endocardite infectieuse à germe rarement en cause avec le même microbe, il faudrait suspecter beaucoup la rechute à partir d'un foyer persistant.

Le meilleur critère d'une récidive est donc d'ordre bactériologique. A défaut, on ne doit retenir, comme entrant probablement dans ce cadre, que des observations dans lesquelles une impeccable guérison s'est maintenue pendant six à douze mois au moins, sans se cacher qu'il y a là une interprétation pleine d'aléas et de peu de portée pratique, si l'intérêt théorique en est considérable.

## 2° Ces données théroquies nous ont servi de critère pour l'appréciation des récidives :

Ascoli, sans sa thèse, rapporte cinq observations personnelles de récidives après respectivement 2 ans, 2 ans 1/2, 2 ans, 13 mois, 3 ans 1/2. Les germes en cause ont été soit différents (entérocoque puis streptocoque viridans - streptocoque hémolytique puis streptocoque  $\beta$  hémolytique - hémoculture négative puis streptocoque viridans), soit identiques (streptocoque viridans dans deux cas). En fait, une de ces observations concerne plus probablement une rechute tardive.

Rosenburg M.J. (récidive après 19 mois, streptocoque viridans les deux fois),

Thill et Mayer (récidive après 1 an, streptocoque viridans la deuxième fois),

Geiger A.J. (récidive après 6 mois),

Cannady (récidive après 12 mois),

Paul O., Bland E., White P. (récidive après 17 mois),

Reynolds R.W., Lew et Wenishel (récidive après 32 mois, streptocoque viridans),

Audier M. (récidive après 1 an),

ont rapporté chacun un cas personnel de récidive.

Mais la fréquence de cette éventualité chez le sujet guéri est donnée par l'étude de sa survenue dans des lots importants de malades traités.

**Sur 81 cas, nous n'avons rencontré que deux récidives, soit 2,4 % du total de nos malades, et 4 % des cas guéris. Voici, brièvement résumées, ces deux observations :**

M. Cat..., 40 ans (obs. S 430).

Cet homme, sans antécédents rhumatismaux, a été réformé pour cardiopathie. **En 1946**, il a présenté une **première endocardite infectieuse** caractérisée par un syndrome infectieux avec splénomégalie, des signes urinaires, des phénomènes emboliques. L'examen révélait l'existence d'une insuffisance aortique. **La seule hémoculture pratiquée resta négative.** La guérison fut obtenue par un traitement pénicillinique au rythme de 1,5 million d'unités par jour pendant deux mois.

En septembre 1950, **quatre ans après, à la suite d'un traitement dentaire, nouvelle endocardite infectieuse** caractérisée par un syndrome infectieux avec splénomégalie et hippocratisme, une embolie dans le mollet droit, des signes urinaires, une anémie légère. **Les hémocultures pratiquées en série restèrent négatives.** La guérison fut à nouveau obtenue par un traitement faisant succéder pénicilline 5 millions et streptomycine 1,5 gramme pendant quinze jours et terramycine 5 grammes pendant quinze jours.

M. Bui..., 28 ans (obs. S 132).

Cet homme, qui présente des antécédents rhumatismaux et est porteur d'une insuffisance aortique, a été guéri en **juillet 1949** d'une **première endocardite infectieuse** caractérisée par un syndrome infectieux avec splénomégalie et panaris d'Osler et par des hémocultures positives au **streptocoque hémolytique**. Il est resté apyrétique, en excellent état général jusqu'en mars 1952, c'est-à-dire pendant **deux ans et huit mois**. A ce moment, **à la suite d'une extraction dentaire** pratiquée pourtant sous couvert d'antibiotiques, la température est remontée à 38°5 accompagnée de myalgies diffuses et une nouvelle hémoculture a été positive pour un **streptocoque non hémolytique**. Cette récidive a été **à nouveau guérie** par le traitement antibiotique et la guérison se maintient depuis.

Le Bozec, sur les 202 cas traités par Donzelot, a constaté 5 récidives (2,4 % du total des malades, 3,7 % des survivants), de 24 à 44 mois après la première atteinte et trois fois à germes distincts.

Cates et Christie, sur 408 cas, ont retrouvé 14 récidives (soit 3,4 % du total des malades et 6,5 % des survivants), de 8 mois à 4 ans 1/2 après la première atteinte et trois fois à germes nettement distincts. Trois autres malades sont morts à la suite d'une infection intercurrente à entérocoque, Bact. Coli, pyocyanique au cours du traitement d'une endocardite infectieuse à streptocoque viridans.

La fréquence des récidives est donc assez faible puisqu'elle peut être estimée à 5 % environ du total des survivants après la première atteinte.

3° La gravité de la récidive ne paraît pas supérieure à celle d'une endocardite infectieuse banale.

Sur les cinq cas rapportés par Ascoli, un seul décès ; sur les cinq malades de Donzelot, aucun décès et l'allure clinique n'a rien d'original.

4° L'aspect anatomo-pathologique enfin de la récidive est connu, en particulier grâce à une observation fondamentale rapportée par Ascoli : l'autopsie, après échec du traitement de la récidive, a révélé, au niveau de la valve mitrale, la coexistence de végétations anciennes, de consistance gommeuse ou calcifiée et de bourgeons récents. Histologiquement, à côté de lésions anciennes marquées par la sclérose du tissu conjonctif, il existe une réaction inflammatoire fraîche faite d'amas cellulaires et de néo-capillaires se frayant un passage à travers le tissu cicatriciel. Ascoli pense que la sclérose résultant de la première infection

guérie, peut contribuer à endiguer les lésions créées par la récédive.

Ainsi, les récédives nous paraissent intéressantes à plus d'un chef :

— sur le plan pratique, **leur survenue, heureusement rare, doit inciter à une élimination très sévère de toute nouvelle porte d'entrée chez les malades guéris.**

— sur le plan théorique, **les récédives confirment que l'endocardite infectieuse ne confère pas d'immunité et les cas où l'on voit alterner endocardite infectieuse à hémoculture positive et négative chez le même malade constituent un argument en faveur de l'unicité de la maladie.**

### III. — L'ÉVOLUTION RHUMATISMALE

Menacés par une récédive, présentant parfois des séquelles valvulaires ou extra-cardiaques graves, **les survivants sont-ils menacés par une reprise rhumatismale ?**

Pour apporter à cette question une réponse objective, il faut s'élever au-dessus des querelles d'écoles car si dans les pays anglo-saxons, le rhumatisme cardiaque est souvent admis avec une trop grande facilité, en France, au contraire, on admet généralement une certaine antinomie entre rhumatisme cardiaque et endocardite infectieuse.

— Nous avons rencontré un seul malade (H. D. 384) qui a présenté une reprise de l'infection rhumatismale après la guérison de son endocardite infectieuse. Il s'agit d'un homme de 26 ans qui, après avoir été guéri d'une maladie d'Osler greffée en 1947 sur des lésions d'endocardite rhumatismale, a présenté, à plusieurs reprises, et notamment en 1952, de brefs épisodes de douleurs articulaires fébriles rapidement résolutifs sous l'influence du salicylate.

— Le Bozec, sans citer de faits précis, évoque la possibilité d'une reprise rhumatismale pour expliquer certaines insuffisances cardiaques secondaires tardives.

— Cates et Christie attribuent quatre décès (sur 195) à une myocardite rhumatismale. Dans ces quatre cas, l'infection était apparemment contrôlée. Deux fois, la mort est survenue pendant le traitement, une fois après 3 mois et une fois après 22 mois. Il

ne semble pas que leur opinion ait été étayée par des constatations anatomiques.

— Djordjevic a traité avec succès deux endomyocardites apparues un an et trois ans après la guérison de l'endocardite infectieuse par l'hormonothérapie corticosurrénale. Il tire argument de l'efficacité de cette thérapeutique pour interpréter les deux cas comme des reprises évolutives de rhumatisme cardiaque. Il rapporte parallèlement deux observations d'endocardite infectieuse à hémoculture négative guéries par la cortisone après échec des antibiotiques et attribue ces succès à une action anti-rhumatismale. Ces deux maladies auraient alors évolué parallèlement à intervalles très brefs sans transition apparente.

J.C. Bramwell, sans apporter de documents personnels, se déclare partisan de la théorie qui attribue à une myocardite rhumatismale beaucoup des insuffisances cardiaques secondaires constatées dans les suites de l'endocardite infectieuse.

Est-il possible d'arriver à une conclusion ? Il faut, pour cela, séparer deux ordres de faits :

— **la question du déterminisme des insuffisances cardiaques secondaires ne peut être tranchée.** Les arguments des auteurs qui les croient rhumatismales, reposent soit sur des arguments thérapeutiques peu convaincants, soit sur des documents anatomiques. Or, nous l'avons vu, c'est la conception même des stigmates anatomo-pathologiques de la maladie de Bouillaud qui est en cause. Nous ne pouvons que répéter qu'à partir des critères habituellement admis en France, nous n'avons rien retrouvé qui nous permette de penser que certains de nos malades soient morts d'une myocardite rhumatismale.

— **la question de la reprise rhumatismale proprement dite nous paraît un peu différente.** Nous pensons qu'il ne faut faire entrer dans ce cadre que les malades qui présentent, après une maladie d'Osler, non pas seulement une défaillance cardiaque — puisque cette évolution est possible après une endocardite infectieuse en dehors de toute reprise rhumatismale — mais bien une scène cliniquement évocatrice par l'association d'angine, de douleurs articulaires, de température, de critères biologiques et éventuellement de signes cardiaques.

Ainsi définie, **cette éventualité d'une évolution rhumatismale est exceptionnelle, mais reste possible.**



Il est difficile de schématiser à l'extrême l'**aspect d'ensemble de l'évolution actuelle de l'endocardite infectieuse traitée**. Nous voudrions pourtant résumer brièvement ce qui peut se dégager de notre étude clinique.

Le traitement est venu à bout de l'élément infectieux dans 51 cas sur 82 dès la première cure antibiotique. Seuls 14 malades sont morts sans que l'infection ait pu être stérilisée. Mais la guérison de cette infection n'apparaît plus suffisante actuellement puisque 19 décès sur 33 se sont produits alors que l'infection était apparemment contrôlée.

Si les causes de la mort restent très variées, l'insuffisance cardiaque, les embolies, et la défaillance rénale sont dans l'ordre les plus fréquentes et de très loin. Le tableau IV résume l'ensemble de nos constatations dans ce domaine en fonction de la persistance ou de la disparition de l'élément infectieux. Il y apparaît que la fréquence **relative** des diverses complications mortelles ne varie pas nettement en fonction de l'évolution de cet élément infectieux.

L'aspect clinique de la maladie est donc aujourd'hui dominé dans les cas péjoratifs par la défaillance cardio-rénale, autrefois exceptionnelle, et par le risque embolique, antérieurement déjà classique. Au contraire, d'autres complications font figure maintenant de curiosité : c'est essentiellement le cas des suppurations. Enfin, il faut s'attendre à voir exceptionnellement apparaître des évolutions nouvelles : c'est le cas par exemple de l'évolution hépatique cirrhogène que nous rapportons et qui ne semble compatible qu'avec une évolution très prolongée.

L'étude des sujets guéris fait ressortir d'abord la fréquence des guérisons apparemment totales et sans séquelles. Il faut ensuite souligner la possibilité de cicatrices valvulaires pouvant réaliser peut-être des rétrécissements aortiques calcifiés.

Enfin, les récidives menacent environ 5 % du total des survivants et le risque d'une reprise de l'évolution rhumatismale cardiaque est encore plus réduit.

TABLEAU IV

Causes de la mort pour 33 cas

|                                                                                                               |                                              | Embolies     |                 |                |       |                 |        |                  |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|-----------------|----------------|-------|-----------------|--------|------------------|-------|
| Date de la mort                                                                                               |                                              | I. C.<br>(1) | Céré-<br>brale. | Coro-<br>naire | Autre | Pulmo-<br>naire | Urémie | Autres<br>causes | Total |
| Mort avec infection<br>apparemment con-<br>trôlée .....                                                       | Pendant le traitemt.                         |              |                 |                |       |                 | 1      |                  | 1     |
|                                                                                                               | Avant 1 mois.....                            |              | 1               |                |       |                 |        |                  | 1     |
|                                                                                                               | Avant 2 mois.....                            | 1            |                 |                |       |                 |        | 2                | 3     |
|                                                                                                               | Avant 3 mois.....                            | 1            |                 |                |       |                 |        |                  | 1     |
|                                                                                                               | Du 3 <sup>e</sup> au 6 <sup>e</sup> mois.... | 1            |                 |                |       |                 |        |                  | 1     |
|                                                                                                               | Du 6 <sup>e</sup> mois à 1 an..              | 2            |                 |                |       |                 |        | 1                | 3     |
|                                                                                                               | De 1 an à 2 ans....                          | 3            |                 |                |       |                 | 1      |                  | 4     |
|                                                                                                               | Après 2 ans.....                             | 3            |                 |                |       |                 |        | 2                | 5     |
| Total.....                                                                                                    |                                              | 11           | 1               |                | 0     | 0               | 2      | 5                | 19    |
|                                                                                                               |                                              |              |                 |                |       |                 |        |                  |       |
| Mort avec infection<br>non contrôlée (délais<br>comptés à partir de<br>la fin du premier<br>traitement) ..... | Pendant le traitemt.                         | 4            | 3               | 1              |       |                 | 1      | 3 (2)            | 12    |
|                                                                                                               | Avant 1 mois.....                            |              |                 |                |       |                 |        |                  |       |
|                                                                                                               | Avant 2 mois.....                            |              |                 |                |       |                 |        |                  |       |
|                                                                                                               | Avant 3 mois.....                            |              |                 |                |       |                 |        |                  |       |
|                                                                                                               | Du 3 <sup>e</sup> au 6 <sup>e</sup> mois.... | 2            |                 |                |       |                 |        |                  | 2     |
|                                                                                                               | Total.....                                   | 6            | 3               | 1              | 0     | 0               | 1      | 3                | 14    |
| Total général..                                                                                               |                                              | 17           | 4               | 1              | 0     | 0               | 3      | 8                | 33    |

(1) I. C. : Insuffisance cardiaque.

(2) Deux chocs thérapeutiques, une anémie.



## CHAPITRE III

---

### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

---

L'étude de l'évolution de l'endocardite infectieuse traitée par les antibiotiques a permis d'établir peu à peu les règles générales du traitement actuel. L'expérience clinique pratique acquise au prix de douloureux échecs et les progrès réalisés dans les techniques bactériologiques ont contribué à modifier certaines positions théoriques néfastes.

Actuellement, on peut donc proposer des schémas thérapeutiques valables qui se démoderont probablement beaucoup moins vite dans les années à venir que dans celles que nous venons de vivre.

Sans méconnaître la rapidité de progression de la thérapeutique moderne — comme en témoigne, entre autres faits, l'introduction pratiquement constante d'antibiotiques nouveaux. — nous nous proposons donc de dresser le bilan de notre puissant arsenal actuel et de fixer la meilleure façon d'en tirer parti. Ce travail peut être fécond si l'on admet, avec Friedberg, que le pourcentage de la guérison devrait, d'ores et déjà, être de 90 à 95 % des cas traités, au lieu de 60 à 65 %. Cet écart qui résulte trop souvent d'une méconnaissance des enseignements de huit ans de pratique des antibiotiques, puissions-nous contribuer à le combler!

Trois principes directeurs se sont dégagés peu à peu et guident actuellement le traitement de l'endocardite infectieuse :

— Il faut traiter le plus précocement possible, c'est le seul moyen d'éviter le plus souvent l'installation de désordres anatomiques irréversibles.

— Il faut utiliser une dose journalière suffisante d'un antibiotique ou d'une combinaison d'antibiotiques exerçant une action non seulement bactériostatique, mais aussi bactéricide sur le

**germe en cause.** Cette dose ne peut être fixée que par l'étude combinée de l'efficacité clinique apparente et de la sensibilité du germe *in vitro*. **C'est le seul moyen de venir à bout du syndrome infectieux.**

— Il faut enfin **prolonger le traitement suffisamment longtemps pour permettre la destruction et la cicatrisation de tous les repères microbiens valvulaires et autres.**

**C'est le seul moyen d'éviter les rechutes.**

Nous allons essayer de préciser comment répondre en pratique à ces impératifs catégoriques en étudiant successivement :

- A. — Les conditions de mise en œuvre du traitement.
- B. — Les bases théoriques de l'action des antibiotiques dans l'endocardite infectieuse.
- C. — L'arsenal thérapeutique.
- D. — La conduite pratique du traitement du syndrome infectieux et des complications.
- E. — Le traitement prophylactique.

#### A. — DANS QUELLES CONDITIONS DOIT-ON COMMENCER LE TRAITEMENT ?

"Early treatment demands early diagnosis" (Friedberg).

Pour évidente qu'elle apparaisse, cette formule mérite d'être rappelée car elle souligne la nécessité d'un changement dans l'attitude du clinicien devant un malade suspect d'endocardite infectieuse. Alors qu'avant l'ère des antibiotiques, le diagnostic de maladie d'Osler n'était porté qu'en désespoir de cause après l'élimination de tout autre diagnostic possible, actuellement il importe de chercher, par tous les moyens, à l'affirmer le plus tôt possible, en quelques jours au maximum.

Après avoir rappelé en quelques lignes, l'incidence d'un retard apporté à la mise en œuvre du traitement, nous nous étendrons plus longuement sur les éléments du diagnostic positif et différentiel.

## 1. Importance d'un traitement précoce.

Le retard apporté à la mise en œuvre de la thérapeutique exerce une influence très nette sur les résultats obtenus. Nous nous réservons de préciser, au cours de l'étude des éléments de pronostic, sur quelles bases solides repose notre conviction de la gravité accrue des cas traités tardivement. Nous nous contenterons donc de citer d'ores et déjà deux chiffres éloquentes : dans une même statistique, **les cas traités avant deux mois ont été guéris dans une proportion de 85 % et ceux traités après quatre mois, dans une proportion de 44 % seulement.**

On est donc obligé actuellement, si l'on veut procéder à une révision des éléments du diagnostic précoce, de se pénétrer de cette idée qu'il faut faire vite. Mais le clinicien désireux de satisfaire à deux exigences, l'une classique : traiter à coup sûr, l'autre plus récente : traiter tôt, doit établir un compromis que nous allons essayer d'esquisser.

## 2. Eléments du diagnostic positif et différentiel.

Reprendre toute l'étude du diagnostic de l'endocardite infectieuse nous entraînerait très en dehors du cadre que nous nous sommes fixé. Aussi, nous limiterons-nous à l'élaboration d'une réponse pratique à cette simple question : **quels sont les éléments minima d'un diagnostic précoce** et à celle-ci qui en est le corollaire : **quels sont alors les principaux facteurs d'erreur ?**

Sur le plan de la clinique quotidienne de l'endocardite infectieuse, une remarque doit être faite d'emblée. La difficulté et l'optique de la discussion diagnostique varient considérablement en fonction de la positivité ou de la négativité de l'hémoculture. **Aussi, croyons-nous légitime d'étudier successivement et séparément le diagnostic précoce des endocardites infectieuses bactériémiques et celui des endocardites infectieuses abactériémiques.** Il est évident que la plupart des données cliniques, biologiques et étiologiques du diagnostic méritent essentiellement d'être discutées du fait de la carence de l'hémoculture.

a) **Diagnostic précoce des cas à hémoculture positive.**

Lorsque, au cours d'un état pathologique plus ou moins évocateur d'endocardite infectieuse, la recherche bactériologique est positive, le diagnostic peut être affirmé et toute autre discussion différentielle s'écroule pratiquement de façon irrémédiable.

1) **Quel est le pourcentage des endocardites infectieuses à hémoculture positive ?**

Il varie assez notablement d'une statistique à l'autre. Ce sont les auteurs anglo-saxons qui rapportent les pourcentages les plus élevés. **Friedberg, dans un article général, estime qu'avec une technique appropriée, les hémocultures positives sont habituellement obtenues dans 75 à 90 % des cas.** Ces chiffres maxima sont certainement avant tout le reflet d'une perfection technique difficilement atteinte ailleurs.

**Dans les statistiques européennes, le chiffre de positivité s'abaisse notablement.**

Donzelot, pour 202 malades, a obtenu 137 hémocultures positives, soit 67,8 %.

Dans notre statistique, sur 82 cas, 42 sont à hémoculture positive, soit 51,3 % seulement. Ce chiffre ne nous paraît guère valable car dans beaucoup de nos cas, la recherche bactériologique n'a pu être conduite avec la rigueur nécessaire.

Merzweiler n'a rencontré que 32,5 % d'endocardite infectieuse à hémoculture positive, sur 1.178 cas.

La plupart des auteurs allemands ont des chiffres comparables, souvent encore plus bas, tels Hennemann et Heinrich (18,57 %). Lachnit a pourtant obtenu un pourcentage de 55 % de positivité et Bingold de 56 %.

2) **Quelle est la flore microbienne rencontrée dans les endocardites infectieuses ?**

Ce problème étudié depuis longtemps ne mérite d'être rappelé ici que pour souligner **la place prépondérante des germes du groupe strepto-entérocoque.**

Friedberg estime, en effet, que dans 95 % des cas, le germe responsable est un streptocoque non hémolytique, soit du type  $\alpha$  (streptocoque viridans), soit du type  $\gamma$ , soit du type *fæcalis* (entérocoque).

La statistique de Cates et Christie qui a l'intérêt d'être récente et de porter sur 408 cas, comporte 89 % de streptocoques viridans, 7 % de streptocoques  $\gamma$  et 2 entérocoques, 6 staphylocoques, 3 hémophilus influenzae, 1 pneumocoque.

Sur 42 germes isolés, nous avons trouvé 27 streptocoques, 4 staphylocoques, et 11 entérocoques.

Bien que pratiquement, la plupart des germes connus ont pu être cités comme exceptionnellement responsables de cas isolés d'endocardite infectieuse, on doit retenir que le **groupe strepto-entérocoque occupe une place si privilégiée que l'isolement d'un tel germe, à partir d'une hémoculture, doit aussitôt faire penser à l'endocardite infectieuse.**

Lorsque la recherche bactériologique isole un germe n'appartenant pas au groupe strepto-entérocoque et habituellement non pathogène, on peut discuter le rôle de la bactérie dans le tableau morbide. Il faut alors se souvenir que l'une des caractéristiques des germes responsables de la maladie d'Osler est précisément d'être très souvent peu ou pas pathogènes en dehors de cette éventualité et que l'on a pu isoler, à l'autopsie, en culture pure, de tels germes apparemment anodins, à partir des lésions valvulaires et parenchymateuses de malades décédés. Il n'y a donc pas de problème sur le plan théorique. En pratique, on devra, dans une telle éventualité, **n'admettre formellement le rôle du germe dans l'affection en cours que si plusieurs hémocultures l'ont successivement mis en évidence.** Ce qui élimine pratiquement une souillure fortuite.

3) Certains facteurs contribuent à priver artificiellement le clinicien de l'élément irremplaçable qu'est la positivité de l'hémoculture.

— C'est d'abord, **l'imperfection de la technique.** Il nous semble que l'on ne devrait pas parler d'endocardite infectieuse à hémoculture négative dans les cas où n'ont pas été pratiquées **plus de trois hémocultures étagées sur deux ou trois jours**, de préférence au moment d'une poussée fébrile bien qu'il ne soit pas rare d'obtenir une hémoculture positive chez un malade apyrétique.

— Certains échecs sont également imputables à la **médiocrité des milieux de culture employés** : à côté d'un milieu riche pour

isolement des germes aérobies, il y a intérêt à ensemençer un milieu pour isolement des germes anaérobies utilisant le thioglycollate de soude.

Les cultures devraient enfin être **repiquées systématiquement pendant trois semaines**, pour ne pas laisser passer certains germes qui poussent très lentement.

Dans nombre d'endocardites infectieuses à hémoculture apparemment négative, l'échec nous paraît imputable à la **mise en œuvre à l'aveuglette d'un traitement antibiotique insuffisant** pour guérir le malade, mais suffisant pour que le germe « entre dans la clandestinité ».

#### 4) Existe-t-il, en dehors de l'hémoculture pratiquée à partir du sang veineux, d'autres moyens d'isoler le germe en cause ?

Différents auteurs ont préconisé successivement la culture de sang artériel, la culture de moelle osseuse et l'hémoculture après spléno-contraction adrénalinique.

Si l'hémoculture de sang artériel ne paraît pas donner de résultats supérieurs à la culture de sang veineux (Salazar Mallen et L. Brostein), si l'on peut en dire autant de la culture après spléno-contraction, par contre, la **myéloculture donne parfois des résultats positifs alors que toutes les autres tentatives ont échoué**.

Il y a intérêt enfin à cultiver les **produits de ponction d'épanchement** pleural, de réaction méningée ou de tout autre abcès accessible : dans un cas, nous avons isolé un streptocoque à partir du liquide céphalo-rachidien chez un malade dont l'hémoculture était négative et qui avait présenté une hémorragie méningée.

#### 5) On a discuté la **valeur de la positivité de l'hémoculture spécialement chez les cardiaques et dans le cas où le germe isolé est un streptocoque**.

Lichtman et Gross ont ainsi obtenu 6 % d'hémocultures positives chez des rhumatisants et chez des malades présentant des affections diverses, confirmant les résultats d'autres auteurs (Swift et Kinsella, Etienne May, Debré et Lamy. Monaldi, Marquezy).

Plus récemment, Salazar Mallen et Brostein n'ont obtenu aucune hémoculture positive sur 158 tentatives chez 76 sujets normaux, contre 1,14 % de positivité sur 881 cultures chez 348 sujets présentant un rhumatisme cardiaque évolutif et 57,69 % de positi-

tivité sur 372 cultures chez 75 malades présentant une endocardite infectieuse. Ils en tirent la conclusion que statistiquement une hémoculture positive, chez un cardiaque, n'a plus de valeur si elle est obtenue après 16 tentatives infructueuses.

On voit qu'en pratique, la positivité de l'hémoculture garde toute sa valeur. Néanmoins, il y a place dans des cas très particuliers pour une discussion rapide de certains diagnostics différentiels.

## 6) Diagnostic différentiel.

— Un premier ordre de difficultés naît de l'**absence de signes endocardiques nets** au cours d'états septicémiques, même s'ils comportent des signes emboliques et des signes rénaux.

1) **S'il n'y a aucun signe cardiaque**, on ne peut que garder une arrière-pensée qui avec l'efficacité des traitements actuels n'aboutira très souvent qu'à un point d'interrogation dans le dossier du malade. Cette arrière-pensée sera au maximum, si le germe en cause est un streptocoque, viridans ou non.

2) **Si, au contraire, il existe des petits signes faisant discuter une lésion valvulaire**, l'évolution peut confirmer le diagnostic d'endocardite infectieuse,

— soit par l'apparition d'une défaillance cardiaque,

— soit par l'éclosion de signes valvulaires nouveaux indiscutablement organiques. Nous avons ainsi, dans un cas au moins, constaté l'apparition d'un souffle diastolique d'insuffisance aortique chez un malade qui ne présentait de prime abord qu'un souffle systolique basal et mésocardiaque sans aucun caractère d'organicité.

Dans deux observations (S 329 - 3441), qui entrent dans notre statistique, et dans deux observations personnelles du Professeur Froment (16.442 - 11.566), nous avons retrouvé des exemples de ces petits souffles systoliques apexiens, endapexiens ou mésocardiaques dont l'organicité aurait paru très peu vraisemblable sans le contexte clinique d'endocardite infectieuse. On doit donc tenir grand compte, avant d'éliminer une lésion endocardique, de la **possibilité de lésions valvulaires très légères et très bien compensées se traduisant par des souffles systoliques très difficiles, voire impossibles à étiqueter correctement à l'auscultation**. Ceci illustre

l'affinité de la greffe infectieuse sur des lésions apparemment très légères et non évolutives.

— Un second ordre de difficultés est représenté par l'**existence de gros signes de myocardite et de défaillance cardiaque coexistant avec des signes d'endocardite.**

Outre que, dans ces cas, l'élément infectieux peut être très atténué au point que l'on puisse ne pas envisager la possibilité de l'endocardite infectieuse, on sera parfois en droit de discuter, en se référant aux travaux que nous venons de citer, la **possibilité d'une bactériémie banale chez un rhumatisant.** Nous ne pensons pas que l'on puisse faire autre chose que d'admettre néanmoins l'endocardite infectieuse et d'entreprendre le traitement dans ce sens, quitte à revoir ultérieurement le diagnostic.

L'hémoculture positive permet donc d'entreprendre à coup sûr le traitement de l'endocardite infectieuse. Les formes bactériémiques se prêtent donc au maximum à un traitement précoce. Peut-être, faut-il voir là une des raisons de leur bonne réponse à la thérapeutique.

**b) Éléments cliniques, biologiques et étiologiques du diagnostic précoce des cas à hémoculture négative. Discussion du concept d'endocardite infectieuse abactériémique.**

Lorsque les hémocultures restent négatives, il devient indispensable de peser chaque éléments du tableau clinique et biologique pour arriver au diagnostic.

Nous avons vu que cette éventualité, déjà rencontrée dans 10 à 25 % des cas lorsque les conditions sont très favorables, représente facilement 40 à 50 % du total des malades traités dès que les investigations bactériologiques ne s'appuient plus sur une technique impeccable.

**1) Sur quels éléments peut s'appuyer le diagnostic positif ?**

— **Le syndrome infectieux.**

Il n'est évidemment pas assez spécifique pour être suffisant. Il comporte habituellement une splénomégalie, mais il faut savoir se passer de ce symptôme et ne pas oublier qu'il peut exister au cours de l'endocardite rhumatismale. Dans certains cas, l'**endocardite infectieuse abactériémique** peut évoluer pratique-

**ment sans élévation notable de la température.** Nous avons personnellement rencontré cette éventualité deux fois sur 40 cas d'endocardite à hémoculture négative. Voici, très brièvement résumées, ces deux observations :

R... Henri (obs. V 429).

Endocardite infectieuse à hémoculture négative. Pas d'antécédents rhumatismaux. Apparition d'une grosse insuffisance aortique, de petits signes de défaillance cardiaque, d'une néphrite hématurique, hypertensive et azotémique (urée à 0,65 pour mille). Anémie sévère. **Température normale le plus souvent, atteignant au maximum 38°I. Pas de splénomégalie. Pas d'hippocratisme digital.** Décès malgré le traitement antibiotique. A l'autopsie, lésions d'endocardite infectieuse aortique apparemment cicatrisées.

S... Paul (obs. V 312).

Endocardite infectieuse à hémoculture négative. Pas d'antécédents rhumatismaux. Apparition de signes de défaillance cardiaque et d'une néphrite albumino-cytologique, discrètement hypertensive et nettement azotémique (urée à 1,60 gramme pour mille). **Episode fébrile de courte durée, non vérifié, mais accompagné de frissons.** Administration de pénicilline à doses faibles puis, **au cours de l'hospitalisation, apyrexie stricte, pas de splénomégalie.** Décès malgré le traitement. A l'autopsie, lésions d'endocardite infectieuse aortique mutilante en voie de cicatrisation.

Dans ces deux cas, l'absence ou la discrétion des signes infectieux, bien qu'assez troublante, pouvait à la rigueur s'expliquer par la coexistence d'une azotémie qui a classiquement le pouvoir d'effacer la température.

Mais nous avons constaté tout récemment un cas d'apyrexie chez un malade qui n'entre pas dans notre statistique et qui ne présentait ni azotémie, ni traitement antécédent susceptible d'expliquer la carence thermique. En voici l'observation résumée :

M... Angel (obs. 3.607).

**Endocardite infectieuse à hémoculture négative.** Endocardite rhumatismale à type d'insuffisance aortique et mitrale. Apparition d'une baisse de l'état général suivie d'une crise douloureuse, violente, de l'hypocondre droit ayant entraîné un clocher thermique à 38°5 pendant deux jours. Administration de 800.000 unités de pénicilline par jour pendant trois jours. **Evolution désormais apyrétique. Hippocratisme digital majeur. Splénomégalie discrète. Très forte élévation de la gamma-globulinémie.** Albuminurie très modérée. **Pas de traitement antibiotique pendant dix semaines du fait de l'apyrexie.** Brusque apparition de signes de défaillance cardiaque. Aggravation des signes uri-

naires (urée à 0,50 pour mille) et électrophorétiques. Traitement tardivement entrepris. Décès. A l'autopsie, endocardite infectieuse mitro-aortique végétante évolutive.

On doit donc, devant de telles observations, admettre qu'il faut savoir exceptionnellement se passer d'une élévation thermique franche pour poser le diagnostic. Cela est vrai — et classique — si le malade présente une urémie notable. **Mais la carence thermique peut même**, comme dans notre dernière observation, être pratiquement spontanée.

### — Les signes cardiaques.

Ils ont une valeur beaucoup plus grande :

— Il est nécessaire de pouvoir affirmer une lésion organique, qu'il s'agisse d'une lésion endocarditique ou d'une lésion congénitale.

— Les signes de myocardite avérée, une défaillance cardiaque nette, l'existence d'une arythmie complète ne doivent pas être considérés comme éliminant formellement l'endocardite infectieuse. Il n'en reste pas moins que de tels signes sont rares surtout lorsque la maladie n'évolue que depuis peu de temps.

Ces conclusions sont valables a fortiori pour le frottement péricardique.

— Certains signes ne sont enfin rencontrés en pratique qu'au cours de l'endocardite infectieuse : il s'agit de la **constitution brutale ou très rapide d'une grosse lésion valvulaire**. Encore faut-il avoir la certitude qu'à un examen radiologique récent cette lésion n'existait pas ou était très minime. Mais dès lors que l'on a cette certitude, l'apparition d'un gros souffle piaulant, musical, d'insuffisance mitrale ou surtout d'insuffisance aortique qui ne peut correspondre qu'à une perforation ou à une désinsertion valvulaire signe le processus ulcéreux de l'endocardite infectieuse.

### — Les signes rénaux.

Ils sont de toute première importance. Une albuminurie avec hématurie microscopique nette a une valeur d'orientation considérable et même presque absolue. Mais il s'en faut de beaucoup que ces signes soient présents à tout coup au début de l'évolution.

### — Les signes emboliques artériels et cutanés.

Ils sont d'un secours variable. Peu spécifiques dans leur forme dégradée d'infarctus pulmonaire, d'embolie des membres à minima, de signes cutanés mineurs ou dans certaines circonstances, telles les embolies au cours d'un rétrécissement mitral, ils peuvent se hisser au rang de **maître-symptôme dans leur forme majeure d'anévrysmes mycotiques d'apparition rapide, d'embolies répétées chez un malade ne présentant aucune affection embolisante, de faux panaris d'Osler ou d'hippocratisme digital majeur** dont depuis L. Gallavardin et Langeron, on a appris à connaître la valeur.

### — Les signes hématologiques.

Ils sont trop capricieux et trop peu spécifiques pour orienter efficacement.

### — Les examens biologiques.

La positivité des **tests hépatiques** de flocculation a une certaine valeur lorsqu'elle est rencontrée nettement comme l'a montré le premier Trias de Bes.

On peut alors voir survenir des réactions sérologiques classiques de la syphilis faussement positives.

Mais actuellement, on tend à préférer à ces examens indirects l'étude de la **courbe électrophorétique du sérum**.

Donzelot, Benhamou, R. Raynaud ont montré qu'au cours de l'endocardite infectieuse, il existe une nette hyper-gamma-globulinémie isolée sans augmentation des alpha-globulines.

Mais Raynaud souligne que ce signe peut manquer et qu'il n'est pas spécifique car on peut le rencontrer chez tout cardiaque décompensé avec gros foie de stase, au cours de l'aortite syphilitique, au cours de la thrombose intra-cardiaque. Donzelot, pour sa part, signale son apparition au cours de maladies pouvant faire discuter l'endocardite infectieuse, telles certaines atteintes du système réticulo-endothélial, comme la maladie de Libman-Sachs ou la péri-artérite noueuse ou certaines infections subaiguës, telle la splénomégalie palustre.

Si l'hyper-gamma-globulinémie isolée semble constituer un signe de valeur, il serait bien imprudent dans l'état actuel des choses,

d'en faire un signe absolu. Dans quelques cas pourtant, comme dans l'observation 3.607 que nous avons rapportée, ce signe nous a aidé très efficacement à poser le diagnostic.

### — La recherche étiologique.

Elle prend souvent une importance qui ne saurait être mécon nue.

— L'existence d'une **porte d'entrée** est, en effet, retrouvée avec une fréquence très grande. Chez 31 malades sur 82, nous avons pu retrouver une infection récente ayant paru déclencher la greffe infectieuse. Dans 23 cas, il s'agissait d'extractions dentaires portant sur des dents cariées ou infectées. De plus, 10 malades présentaient des caries importantes mais n'ayant pas fait l'objet de soins récents. Dans deux cas, un avortement criminel a été suivi quelques jours après par l'endocardite infectieuse. Une furonculose a été responsable d'une endocardite infectieuse à staphylocoque. Une commissurotomie mitrale a déclenché une endocardite infectieuse à entérocoque. Restent enfin, deux appendicites, un orgelet et une suppuration cutanée prolongée.

Il semble donc que tous ces faits excluent la coïncidence et en pratique l'**existence dans les antécédents rapprochés d'une infection, surtout dentaire, susceptible d'avoir entraîné une bactériémie est un argument très important en faveur du diagnostic d'endocardite infectieuse.**

— Une condition négative est classiquement exigée par la plupart des auteurs français : il s'agit de l'**absence d'antécédents récents de maladie de Bouillaud.**

Nous avons étudié spécialement dans notre statistique l'écart qui a séparé les derniers accidents rhumatismaux du début de l'endocardite infectieuse. Pour 33 malades, chez lesquels l'anamnèse révélait l'existence de crises antérieures de rhumatisme articulaire aigu, **l'écart moyen entre la dernière crise et l'endocardite infectieuse est de 14 ans.** Malgré le peu de valeur de ce chiffre qui repose en fait sur des bases fragiles, ce résultat traduit bien qu'**en général l'endocardite infectieuse se greffe sur des lésions endocarditiques éteintes.** Mais dans 4 cas, la dernière crise rhumatismale est survenue 1 an, 1 an, 6 mois et quelques semaines avant l'éclosion de l'endocardite infectieuse. Dans un de ces cas, cette proximité a même été l'occasion d'une erreur de diagnostic

redressée ensuite avec difficulté. Dans un autre cas récent, le malade (Cav...) a présenté une endomyocardite rhumatismale grave qui s'améliorait à peine lorsque des soins dentaires ont dû être entrepris. C'est alors que, malgré le traitement préventif à l'auréomycine, s'est installée une endocardite infectieuse indiscutable à hémoculture positive greffée sur un cœur en défaillance.

On comprend donc que nous ne puissions plus admettre d'écarter la possibilité d'une endocardite infectieuse du fait de l'existence d'une endocardite rhumatismale fraîche. L'argument garde pour nous une valeur générale, il ne nous empêchera plus d'étudier soigneusement certains cas particuliers.

Nous pouvons donc souscrire à l'opinion des plus modérés parmi les auteurs anglo-saxons qui pensent avec Friedberg que **l'endocardite infectieuse peut coexister parfois avec un rhumatisme encore évolutif.**

Ainsi, pour résumer cette étude analytique, nous pensons : que **les signes qui, en l'absence de la bactériémie, permettent de poser le diagnostic d'endocardite infectieuse peuvent se classer comme suit, par ordre de valeur :**

— Les signes infectieux y compris la splénomégalie, les signes cutanés mineurs, les signes emboliques flous, les signes hématologiques ne font qu'orienter.

— L'existence d'une porte d'entrée, les signes rénaux comportant des hématuries microscopiques, l'hippocratisme digital, l'hyper-gamma-globulinémie sont d'un très grand poids, pourtant non décisif.

— La constitution brutale et certaine d'une grosse lésion valvulaire, l'apparition d'une embolie indiscutable, d'un anévrysme mycotique, d'un panaris d'Osler emportent la conviction.

— Les signes de myocardite, la défaillance cardiaque, l'arythmie complète, l'existence de crises rhumatismales très récentes plaident contre le diagnostic d'endocardite infectieuse sans jamais suffire à eux seuls pour le récuser.

Au total, il y a des cas faciles et des cas fort difficiles à trancher. Se contenter, comme le propose Le Bozec, d'un trépied symptomatique constitué par l'association de signes infectieux, de signes valvulaires et d'un troisième signe n'est pas satisfaisant

dans tous les cas si l'on n'exige pas que le troisième signe soit l'un de ceux que nous avons considérés comme décisifs. Cette règle est trop floue pour être acceptée sans réserves. On peut en dire autant a fortiori du point de vue de Friedberg qui considère comme très probable le diagnostic d'endocardite infectieuse, chez tout cardiaque fébrile depuis plus d'une semaine sans cause apparente.

A partir du moment où manque le critère bactériologique, il est très fréquent de n'avoir pour se décider que des éléments insuffisants : porter le diagnostic d'endocardite infectieuse dans ces conditions, c'est souvent engager un pari. Il faut avoir le courage de le reconnaître, comme celui de prendre, sans illusions, ses responsabilités au lit du malade. La révision des cas à hémoculture négative traités dans le service du Professeur Froment nous a persuadé qu'une telle sélection comportait une marge d'appréciation relativement large, même au sein d'une équipe d'observateurs formés sous la même direction.

## 2) Discussion du concept d'endocardite infectieuse abactériémique.

Une question déjà envisagée jadis a été posée à nouveau et résolue affirmativement par certains auteurs : « **Peut-on isoler une forme clinique et biologique particulière de l'endocardite infectieuse à hémoculture négative ?** »

Si l'on se réfère, notamment, aux travaux de Trias de Bes, de Donzelot, de Camelin, Guibert, Noger, et Tarel, de G. Basile, R.C. Basile et A. Venturini, il existerait un **aspect particulier d'endocardite infectieuse caractérisé par :**

— la négativité de toutes les tentatives d'isolement d'un germe in vivo.

— la survenue chez des sujets ne présentant qu'exceptionnellement des antécédents endocarditiques ou une cardiopathie congénitale.

— la localisation particulièrement fréquente du processus endocarditique infectieux au niveau de l'aorte.

— la fréquence de certains signes cliniques plus ou moins graves :

- défaillance cardiaque,
- hépato-splénomégalie

- atteinte rénale bénigne ou grave allant souvent jusqu'à l'urémie,
- accidents neurologiques,
- lésions artérielles des membres,
- anémie grave avec neutropénie.

A cette description, il convient d'ajouter un critère humoral et un critère évolutif.

— Du point de vue humoral, dans la forme à hémoculture négative, Trias de Bes, Coumel, Camelin, Bastien et Marc Antoine ont relevé la fréquence de la dysprotéinémie mise en évidence par la positivité de certains tests de labilité sérique comme la réaction de Takata ou de Mac Lagan et par la positivité souvent dissociée et oscillante des réactions sérologiques classiques de la syphilis.

Le support de cette dysprotéinémie a été précisé par Donzelot et par Raynaud notamment, qui ont insisté sur la forte augmentation de la gamma-globulinémie dans de tels cas.

— Du point de vue évolutif, enfin, cette forme comporte un pronostic particulièrement sombre avec 49 % de guérison sur 67 cas traités, contre 65 % sur 134 cas à hémoculture positive.

### **Il faut rapprocher de cette description :**

— d'une part, la « **Nachkriegsendokarditis** » des auteurs allemands (Spang et Gabele, H. Pichler) dont le tableau est tout à fait comparable et qui représente l'aspect le plus habituel des endocardites infectieuses rencontrées dans les pays de langue germanique avec une fréquence très augmentée après les deux conflits mondiaux et chez d'anciens soldats prisonniers de guerre.

— d'autre part, la forme avec "**bacteria-free stage**" des auteurs anglo-saxons que Friedberg décrit en une phrase : "Symptoms and signs of congestive heart failure, renal insufficiency with azotemia, and unexplained severe anemia with pronounced splenomegaly are the cardinal features".

On retrouve là les signes cliniques les plus importants que nous avons déjà énumérés.

Pourtant, on relève des **divergences importantes dans certaines descriptions** se référant apparemment à cette forme :

Noger, dans sa thèse, Plauchu, Camelin, Garnung et Reboul ont étudié ce qu'on peut légitimement considérer comme un

aspect particulièrement bien délimité de l'endocardite infectieuse à hémoculture négative déjà envisagé par Bouchut et Sautereau : la sigmoïdite aortite infectieuse maligne primitive et abactériémique. Dans leur série un peu courte mais homogène de 21 cas, les malades étaient pour la plupart des prisonniers de guerre allemands, ayant eu rarement des accidents rhumatismaux antérieurs. Mais si l'étiologie rappelait donc assez bien celle de la « Nachkriegsendokarditis », si les signes de défaillance cardiaque, rarement nets au début, ont ensuite dominé l'évolution, si enfin le syndrome humoral de dysprotéïnémie était constant, par contre les signes rénaux, nerveux et vasculaires ont fait défaut dans la grande majorité des cas.

Cates et Christie se sont également livrés à une étude très vaste de 34 cas à hémoculture négative et l'intérêt de leur travail est accru du fait que les 34 formes abactériémiques ne représentaient que 7,2 % du total de leurs 442 endocardites infectieuses. On peut donc penser que cette statistique apporte toutes garanties sur le plan de la recherche bactériologique. Or ces 34 cas ne se sont singularisés que par la fréquence de la défaillance cardiaque (62 % contre 26 % pour les cas à hémoculture positive) et par la gravité de pronostic (liée d'ailleurs à cette défaillance cardiaque dans la plupart des cas).

On doit ajouter enfin que de nombreuses observations témoignent de la possibilité à la fois d'endocardite infectieuse bactériémique présentant un tableau clinique identique à celui qui est considéré comme caractéristique de la forme à hémoculture négative et d'endocardite infectieuse abactériémique à symptomatologie réduite au minimum.

Nous pensons donc que l'on ne saurait aller trop loin dans l'individualisation d'une forme spéciale abactériémique de l'endocardite infectieuse. Dans l'état actuel des choses, **on peut retenir comme dénominateur commun que lorsque l'hémoculture reste négative,**

— le sujet est plus souvent un homme, présentant rarement des antécédents rhumatismaux et souvent une atteinte aortique pure.

— il est exposé avec une grande fréquence à des complications cliniques graves, en particulier à une défaillance cardiaque et peut-être rénale et à une dysprotéïnémie importante.

— **ses chances de guérison sont plus réduites que dans la forme à hémoculture négative.**

Les autres critères proposés ne paraissent pas démontrés de façon absolue.

Enfin, sans vouloir déborder dans le domaine pathogénique, soulignons que la découverte de germes dans les lésions cardiaques rapportée en particulier par Jambon, Bertrand et Puech, Lemierre et Reilly, Saxern, Trias de Bes, F. et A. Ciscar Rins et l'identité des lésions anatomo-pathologiques cardiaques plaident fortement pour **l'identité de nature des deux formes de l'endocardite infectieuse à hémoculture positive ou négative.**

### 3) Diagnostic différentiel.

En face d'un tableau évoquant l'endocardite infectieuse mais ne possédant pas la signature d'une hémoculture positive pour en garantir l'authenticité, **nombre de diagnostics différentiels doivent être écartés :**

— **Le rhumatisme cardiaque évolutif** doit être envisagé surtout s'il existe des signes de myocardite et de défaillance cardiaque. La précession d'une angine rouge, l'existence de gros signes articulaires, le taux élevé des antistreptokinases et des antihyaluronidases sériques et du fibrinogène sanguin, l'absence d'hématuries microscopiques, de splénomégalie, d'hippocratisme digital (sans parler d'autres signes plus formels d'endocardite infectieuse) permettront, le plus souvent, de trancher. La valeur d'un test thérapeutique à base de dérivés salicylés est plus contestable.

— Une température anormale chez un cardiaque grave et en particulier porteur d'un rétrécissement mitral pose souvent des problèmes ardu. On pensera à éliminer la **thrombose auriculaire génératrice d'arythmie complète, d'embolies et de grosse oreillette gauche, une phlébite périphérique latente, voire même un simple état pulmonaire congestif surinfecté.**

— La découverte de réactions sérologiques classiques de la syphilis positives dans le sang chez un malade présentant à la fois une insuffisance aortique et des signes rénaux, évoque le diagnostic, du reste assez exceptionnel, de **néphro-aortite syphilitique.** Actuellement, la **réaction de Nelson en étiquetant formellement une fausse réaction éventuelle sera d'un appoint précieux.**

— Reste enfin, le problème de la **lupo-érythémato-viscéríte maligne sous la forme de l'endocardite de Libman-Sachs**. On sait que les signes cardiaques de cette maladie ont exceptionnellement des caractères de franche organicité. La recherche des cellules L. E. de Hargrave dans le sang et la moelle ne sera utile que lorsqu'elle sera positive car on connaît l'inconstance de ses résultats. Par contre, bien souvent, l'évolution apportera la signature cutanée de l'affection.

### C) Attitude pratique.

Comment peut-on actuellement schématiser **la conduite à tenir devant un malade suspect d'endocardite infectieuse ?**

— Des hémocultures de sang veineux doivent être répétées de préférence en période fébrile pendant deux à trois jours.

— Au bout de trois jours, un résultat positif permet souvent de commencer le traitement sans arrière-pensée.

— Si, passé ce délai, les premières hémocultures restent stériles, il faut en pratiquer de nouvelles, y ajouter une médullo-culture et prendre sans plus attendre une décision thérapeutique.

Si, outre l'état infectieux et les signes cardiaques, il existe un troisième signe majeur ou plusieurs autres signes évocateurs, il faut commencer le traitement.

On peut avoir la main forcée par un état infectieux très grave qui oblige à jouer la carte de l'endocardite infectieuse sans éléments suffisants. Dans tous les autres cas — c'est-à-dire devant un cardiaque fébrile ne présentant qu'un minimum de signes d'orientation et au total un état peu menaçant — la temporisation comporte le minimum de désavantages pendant huit à dix jours, en milieu hospitalier.

— **Ne faut-il pas attendre le résultat de l'antibiogramme pour instituer le traitement ?**

Il semble préférable, comme nous le verrons, d'utiliser sans attendre un traitement pénicillino-streptomycinique à doses moyennes qui sera révisé éventuellement en fonction des données du laboratoire. Dans la majorité des cas, une telle attitude entravera au moins l'infection et ses conséquences viscérales les plus redoutables.

— Dans les cas douteux enfin, l'efficacité d'un traitement entrepris à l'aveuglette peut-il permettre de porter rétrospectivement le diagnostic d'endocardite infectieuse ?

Cette éventualité n'est pas à écarter dans les cas où un état infectieux très grave est jugulé rapidement, définitivement et sans complications. Ces cas sont exceptionnels et comportent finalement une part de doute irréductible.

## B. — LES BASES THÉORIQUES DE L'ACTION DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Avant d'aborder l'étude du traitement pratique, il est indispensable de rappeler rapidement les considérations théoriques qui ont guidé les premières tentatives thérapeutiques et qui réciproquement découlent des résultats obtenus et le mode d'action des antibiotiques que l'on oppose à la maladie.

### I. - L'évolution spontanée de l'endocardite infectieuse non traitée.

Elle comporte des enseignements très importants.

Tout se passe comme si l'organisme réagissait en face de ce type d'infection d'une façon tout à fait **inhabituelle**. Une agression microbienne déclenche le plus souvent, en effet :

— d'une part, des réactions de défense locale caractérisées par l'afflux des leucocytes et par la formation d'abcès micro ou macroscopiques.

— d'autre part, des réactions de défense générale caractérisées par la formation d'anticorps spécifiques permettant à l'organisme d'acquérir un état d'immunité contre l'infection en cause et lui survivant plus ou moins longtemps. Certains germes sont responsables électivement d'agressions provoquant surtout des réactions locales, d'autres, au contraire, d'agressions provoquant surtout une réaction générale.

Or, la maladie d'Osler ne détermine en règle qu'un minimum de réactions de l'un et l'autre type. Comme le dit Torres Pereira,

il y a là un rare exemple de l'absence presque totale des mécanismes naturels de défense. **Localement**, l'abcédation est exceptionnelle et la réaction cellulaire est plus volontiers du type histiocytaire que du type leucocytaire. Il existe bien une cicatrisation spontanée des lésions mais toujours juxtaposées à d'autres lésions évolutives : sur les valvules cardiaques, la marche de la maladie ressemble à celle d'un feu de forêt. Il existe peut-être des anticorps, mais en très faible quantité et en tout cas **cette réaction de défense générale n'est jamais susceptible de créer une immunité vraie** puisque la bactériémie continue indéfiniment et surtout puisqu'actuellement on a pu constater la possibilité de récurrences absolument identiques à la maladie première et survenant dans des délais très courts.

En somme, sur le plan biologique, **ce qui paraît faire la gravité de l'affection, c'est l'indifférence relative de l'organisme à son égard**. Tout se passe comme si, pour des raisons qui nous échappent et qui sont peut-être liées au caractère essentiellement peu virulent des germes rencontrés dans cette maladie, les tissus du sujet atteint d'endocardite infectieuse constituaient un milieu de culture inerte lentement dévoré par le microbe. **Ceci explique que, livrée à elle-même, l'endocardite infectieuse ne guérisse pratiquement jamais**. Certes, cette conception est un peu théorique et ne répond pas absolument à toutes les constatations. En particulier, il est bien certain que les "bacteria free stages" de Libman doivent correspondre à un début de succès de l'organisme vis-à-vis de son hôte indésirable. Mais cette réaction même est peut-être particulièrement nuisible et nous pensons que les complications viscérales graves et trop souvent irréversibles qui surviennent dans certaines endocardites infectieuses à hémoculture négative sont la conséquence d'une réaction conjonctive fibreuse diffuse impuissante à stériliser l'infection mais susceptible d'étouffer les parenchymes dans la sclérose. Ce mode de défense apparaît plus dangereux qu'utile maintenant que les antibiotiques nous permettent de suppléer aux fonctions organiques défaillantes et il y a peut-être là une justification de l'emploi de certaines thérapeutiques à visée anti-sclérosante comme la cortisone.

La conséquence pratique de ces considérations est que le traitement anti-microbien ne doit pas viser seulement à stopper l'infection pendant quelques jours, en laissant le temps à l'organisme d'achever « sa mobilisation générale ». Il doit se substituer aux

processus de défense défaillante pour détruire tous les germes présents dans les lésions. Si les germes sont seulement arrêtés dans leur multiplication ou s'il en persiste même un petit nombre, la rechute se produit inéluctablement à l'arrêt du traitement.

**La thérapeutique antibiotique doit donc viser à détruire entièrement les germes en cause dans l'endocardite infectieuse.**

## **II. - Le mode d'action des antibiotiques dont doit être envisagé sous l'angle du pouvoir bactéricide.**

Les antibiotiques inhibent les germes par deux mécanismes différents qu'ils possèdent de façon inégale :

— **l'antibiotique peut être simplement bactériostatique** : dans ce cas, le germe continue à vivre, mais ne peut plus se multiplier, il devient la proie des leucocytes qui assurent son élimination. Encore faut-il qu'il n'y ait pas une carence de l'assaut leucocytaire ce qui peut expliquer que **l'action bactériostatique puisse être insuffisante pour guérir l'endocardite infectieuse.**

— **l'antibiotique peut être, de plus, bactéricide ou même bactériolytique** : dans ce cas, il assure à lui seul la stérilisation recherchée. C'est ce qu'il est souhaitable d'obtenir dans l'endocardite infectieuse.

Comment se répartissent les antibiotiques en fonction de cette distinction fondamentale ?

— **le groupe des bactéricides comprend essentiellement la pénicilline et la streptomycine.** La néomycine, la bacitracine et la polymyxine en font également partie mais leur toxicité leur enlève presque tout intérêt usuel.

— **le groupe des bactériostatiques comprend la plupart des antibiotiques utilisables actuellement,** c'est-à-dire l'auréomycine, la terramycine, la tétracycline, la chloromycétine, l'érythromycine et, dernier venu, la spiramycine.

**La chloromycétine possède pourtant une action bactéricide assez importante sur certains germes** (qui ne sont pas ceux que l'on rencontre habituellement dans l'endocardite infectieuse) et par ailleurs, **à très fortes doses,** en face de germes très sensibles, le **pouvoir bactériostatique se double toujours plus ou moins d'un faible pouvoir bactéricide.**

Cette distinction est à l'origine des nombreux échecs consécutifs à l'emploi exclusif des antibiotiques bactériostatiques dans l'endocardite infectieuse, et qui contrastent avec les succès remportés au cours d'infections aiguës mettant en branle les défenses organiques.

Les heureux résultats constatés néanmoins dans le traitement de l'endocardite infectieuse s'expliquent par ailleurs facilement si l'on considère qu'il ne faut pas tomber dans une schématisation excessive et que l'absence de réactions de défense n'est probablement jamais totale et en tout état de cause impossible à mesurer exactement.

Comment se comportent les associations d'antibiotiques dans la perspective qui nous intéresse ?

— Ces associations peuvent être, soit **indifférentes**, soit **synergiques**, les antibiotiques renforçant mutuellement leurs actions, soit **antagonistes**, l'action totale étant inférieure à l'action séparée.

— La plupart des associations sont synergiques pour le pouvoir bactériostatique.

— Quelques associations sont, au contraire, antagonistes pour le pouvoir bactéricide.

— Il n'y a pas ou très peu de règles absolues en cette matière et nous verrons ultérieurement dans le détail quelles sont les conclusions actuellement admises.

### III. - L'étude de la sensibilité du germe in vitro doit donc être faite avec soin pour chaque cas d'endocardite infectieuse.

Il ne faut pas se limiter à la recherche du pouvoir bactériostatique des antibiotiques pris isolément, mais mettre en œuvre d'emblée la recherche du pouvoir bactéricide des antibiotiques usuels et de leurs associations.

**On n'a le droit de tirer des conclusions entièrement valables que de cette détermination du pouvoir bactéricide.**

La méconnaissance de ces données explique beaucoup de discordances apparentes entre les résultats de l'étude in vitro et les résultats thérapeutiques.

#### IV. - L'étude du comportement des gîtes microbiens doit enfin être rappelée.

— D'une façon générale, la résistance des germes retrouvés dans les lésions est plus élevée que celle des germes circulant dans le sang, c'est ce qui ressort notamment des travaux d'Eagle qui a montré que dans l'infection streptococcique du muscle de souris, la concentration inhibitrice nécessaire dans les lésions est 5 à 20 fois plus élevée que la concentration inhibitrice in vitro.

C'est aussi ce qu'ont montré R. Mayoux, M. Carraz et J.P. Bebattu qui insistent sur la **variabilité de la résistance des germes en fonction de leurs conditions de vie** et sur la plus grande résistance habituelle des microbes isolés à partir des tissus par rapport à ceux retrouvés à l'hémoculture.

— Dans le cas particulier de lésions valvulaires responsables de l'endocardite infectieuse, l'absence de vascularisation, les amas fibrineux, les travées fibreuses, voire même parfois les véritables remparts calcaires enserrant les microbes sont peu favorables à la diffusion des antibiotiques.

— Ces deux éléments défavorables sont un peu tempérés par une constatation de Daikas et Pemis qui ont noté que le taux de pénicilline retrouvé dans des fragments de fibrine inclus sous la peau d'un lapin atteint avec un certain retard le niveau maximum réalisé dans le sérum mais s'y maintient beaucoup plus longtemps.

La conclusion pratique, admise par la plupart des auteurs, est que **l'on ne doit a priori compter sur une action efficace d'un antibiotique ou d'une association d'antibiotiques que si l'on peut obtenir dans le sang une concentration 5 à 10 fois plus élevée en moyenne que la concentration bactéricide in vitro sur le germe responsable de l'endocardite infectieuse.**

C'est donc à partir de ces données que l'on peut dans chaque cas d'endocardite infectieuse déterminer le type et les doses du traitement antibiotique théoriquement idéal.

## C. — L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE POSOLOGIE - SURVEILLANCE

« J'estime que, si un nouvel agent thérapeutique était découvert dont on affirmerait qu'il guérit les états septicémiques, le critérium de sa valeur devrait être le résultat qu'il donnera appliqué au traitement de la maladie d'Osler » (P. Savy).

Il ne fait aucun doute que les événements ont confirmé parfaitement ce point de vue. Depuis les sulfamides, l'endocardite infectieuse reste toujours le meilleur banc d'essai des anti-microbiens successivement proposés. Elle a contribué à établir et continue à faire ressortir la valeur d'antibiotique majeur de la pénicilline.

Nous nous proposons dans ce chapitre d'étudier les divers agents anti-infectieux utilisables dans l'endocardite infectieuse, en précisant, pour chacun, leur **posologie**, les **accidents** qu'ils peuvent entraîner, les **moyens à employer pour en contrôler l'efficacité**.

C'est ainsi que nous passerons en revue successivement :

- la Pénicilline,
- la Streptomycine,
- l'Auréomycine,
- la Terramycine,
- la Tétracycline,
- la Chloromycétine,
- l'Erythromycine,
- la Carbomycine,
- la Spiramycine,
- les autres anti-microbiens, c'est-à-dire :
  - les sulfamides,
  - la Néomycine,
  - la Polymyxine,
  - la Bacitracine.

Nous envisagerons ensuite le **problème pratique des associations**, dont nous avons vu les fondements théoriques.

## I. - La Pénicilline.

Ce précieux antibiotique découvert par A. Flemming a résisté étonnamment à l'épreuve du temps malgré le départ difficile qu'il semblait prendre en 1943 lorsque le "National Research Council" américain en déconseillait l'emploi dans le traitement de l'endocardite infectieuse. Sa primauté a été peu entamée par l'apparition successive d'autres antibiotiques. Par contre, sa posologie a beaucoup varié et de multiples modes d'administration ont été successivement préconisés lui faisant reprendre ainsi une bonne partie du terrain qu'il pouvait perdre par ailleurs.

### A) Méthodes et rythme d'introduction.

#### — Les injections intra-musculaires discontinues.

C'est le procédé le plus couramment employé. Le rythme est habituellement d'une injection toutes les trois heures, soit huit injections par jour. Avec la pénicilline ordinaire, la concentration sanguine atteint un maximum trente minutes après l'injection et baisse ensuite. Pour cette raison, certains auteurs ont proposé de rapprocher les injections toutes les heures ou toutes les deux heures. En fait, les résultats obtenus n'ont pas été meilleurs qu'avec les injections toutes les trois heures.

La tendance actuelle serait plutôt de diminuer le nombre des injections journalières grâce à la pénicilline-retard chaque fois que la sensibilité du microbe à la pénicilline le permettrait.

La voie intra-musculaire a l'avantage de la simplicité d'exécution qui peut être confiée à un personnel même peu entraîné, ce qui n'est pas négligeable en pratique lorsque l'on ne peut disposer, jour et **nuît**, du concours d'infirmières de valeur.

Elle comporte, par contre, des désagréments importants :

— c'est d'abord celui d'imposer au malade un supplice véritable qu'il est difficile d'atténuer, même en ajoutant à la pénicilline un peu de procaine.

— c'est ensuite **l'impossibilité qu'il y a de dépasser par ce moyen un certain taux de pénicillinémie**. A partir d'une certaine dose, l'augmentation du taux sanguin ne suit plus celle de la dose journalière. Bien plus, assez souvent, après quelques semaines, la résorption de la drogue se fait mal au sein de tissus lardacés parfois farcis d'abcès aseptiques.

### — Les injections intra-veineuses continues.

Ce mode d'administration a été proposé pour l'introduction de très hautes doses journalières.

Par le dispositif de perfusion intra-veineuse, on fait passer à un rythme constant dans la circulation la dose totale journalière de pénicilline diluée dans un volume de liquide qui ne doit pas dépasser 1.000 à 1.500 cc. par jour et qui doit être, de préférence, du sérum glucosé isotonique ou de l'eau distillée pour éviter une surcharge hydrique ou électrolytique indésirable chez ces malades dont l'équilibre circulatoire est souvent fragile.

Le procédé le plus simple consiste à installer un trocart qu'on peut arriver à laisser en place pendant plusieurs jours dans les cas favorables. Malheureusement il est souvent nécessaire de multiplier les ponctions veineuses qui peuvent rapidement devenir impossibles chez des malades au système veineux fragile ou peu apparent. Une solution que nous préconisons est l'installation, après dénudation d'une veine du bras ou de la jambe, d'une **sonde en polythène**. Notre expérience nous a montré que ces sondes sont remarquablement tolérées (jusqu'à 18 jours et plus dans un cas personnel) et un traitement prolongé peut ainsi être poursuivi dans des conditions de confort inégalables pour le malade qui ne souffre pas, n'a pas le membre immobilisé dans une position inconfortable, peut faire arrêter à volonté la perfusion pendant de courts intervalles pour se lever. Il n'y a pas dans de telles conditions ce "psychic trauma" dont parle Friedberg à propos du traitement intra-musculaire.

Dans tous les cas, on se trouvera bien d'additionner le liquide de perfusion de 100 mg. d'héparine par jour pour éviter les thromboses locales. A cette dose, il n'y a pratiquement pas de risque d'hémorragie.

Un incident est propre à cette voie, c'est la thrombose de la veine perfusée. L'héparine la prévient souvent. Si elle s'installe, il est possible d'obtenir une régression rapide et souvent définitive, par des injections de butazolidine dont l'effet est vraiment spectaculaire. Sinon la thrombose oblige parfois à interrompre la perfusion et à changer de veine.

La voie intra-veineuse continue offre le désavantage d'être d'une technique un peu plus délicate que la voie intra-musculaire et de nécessiter une surveillance par un personnel de qualité. L'uti-

lisation des sondes de polythène réduit beaucoup cette surveillance. Par contre, **c'est le seul moyen d'atteindre les taux de pénicillinémie énormes qui peuvent seuls sauver certains malades.** C'est l'opinion de Griffith, de Whipple et de Beckwith. Ce dernier fait très justement remarquer combien est erroné le point de vue courant qui admet qu'un germe résistant à dix unités de pénicilline in vitro contre-indique l'emploi de cet antibiotique. La pénicillinémie obtenue par des injections intra-veineuses continues d'une dose journalière de 40 millions de pénicilline est de l'ordre de 40 à 60 unités par cc. de sérum pratiquement sans arrêt. Beckwith estime même que, compte tenu de la merveilleuse tolérance à cet antibiotique, on peut, en augmentant les doses, atteindre un taux sanguin de 3.000 unités !

Nous pensons donc que, **dans la plupart des cas graves, les perfusions intra-veineuses de pénicilline constituent la voie d'introduction la meilleure.** C'est, en tout cas, l'opinion quasi-unanime de tous les auteurs qui en ont fait l'expérience.

A l'indication de nécessité dans quelques cas, il faut ajouter une indication d'opportunité chez les malades lassés par les injections intra-musculaires qu'on peut aisément soulager, sans courir le risque d'interrompre prématurément le traitement, en injectant tout ou partie de la dose quotidienne par voie intra-veineuse.

### — Les autres méthodes d'introduction.

Outre ces deux techniques majeures, d'autres procédés ont été préconisés :

Les **infusions intra-musculaires continues** ont été utilisées notamment par F.I. Harris et par C.E. Last. Cette méthode a été améliorée par l'utilisation d'**hyaluronidase** qui évite les accidents locaux en activant la diffusion et la résorption de l'antibiotique.

Pour H. Maschas et pour V. Moseley et B.M. Montgomery, l'hyaluronidase serait, en outre, un adjuvant intéressant de la pénicilline en lui permettant de pénétrer plus aisément dans les gîtes microbiens. Si, sous ce dernier angle, les possibilités de l'hyaluronidase n'ont peut-être pas été suffisamment étudiées, par contre la technique d'infusion intra-musculaire continue semble être actuellement tout à fait abandonnée.

**L'utilisation de la pénicilline par la voie parentérale** est pratiquement impossible jusqu'à présent car les concentrations sanguines atteintes restent très faibles bien que différents auteurs

aient rapporté des succès par ce procédé. Le risque à courir est trop grand et sans rapport avec le petit avantage pratique.

### B) Types de pénicilline.

Un certain nombre d'auteurs ont pendant la période initiale d'utilisation de l'antibiotique, attribué succès ou échecs à l'emploi de telle ou telle formule de pénicilline.

Actuellement, l'unanimité est faite et l'on utilise exclusivement **en France le sel de sodium de la Pénicilline G**. Dans les pays anglo-saxons le sel potassique est parfois employé pour prévenir les risques d'une surcharge en sodium.

Différentes combinaisons de pénicilline avec tel ou tel corps susceptible d'en retarder l'élimination (procaïne, cire d'abeille, polyvinylpyrrolidone, dibenzyléthylènediamine de pénicilline G) réalisant des « pénicillines-retard » ont été préconisées en vue de réduire le nombre des injections quotidiennes. Ce procédé est utilisable en face d'un microbe d'une grande sensibilité. Mais le taux de pénicillinémie doit alors être soigneusement contrôlé si l'on veut ne faire courir aucun risque inutile aux malades.

### C) Adjuvants de la pénicilline.

Certains produits qui bloquent l'élimination rénale de la pénicilline ont été proposés.

Après l'acide benzoïque, le diodrast et l'acide paramino-hippurique, c'est la **caronamide** qui a été retenue par les auteurs anglo-saxons. Loewe, Eiber et Altire-Werber, Seeler, Willcox et Finland ont montré que ce corps pouvait élever de trois à six fois le niveau sanguin de la pénicillinémie par rapport à celui atteint avec la même dose utilisée seule. La caronamide est donnée per os à la dose journalière de 3 à 4 g. répartis en quatre ou six prises. Les salicylates peuvent entraver son action.

En fait, ces résultats n'ont pas été confirmés par tous les auteurs et Pellerat et Mlle Murat notamment (communication personnelle non publiée) n'ont obtenu qu'un accroissement très faible de la pénicillinémie par ce moyen. En France, la caronamide n'est pas utilisée.

Le **polyvinylpyrrolidone** — commercialisé sous le nom de Sub-tosan — est susceptible d'agir dans le même sens. Il reste, en fait, d'un emploi exceptionnel.

Signalons enfin en passant qu'un certain degré d'insuffisance rénale fréquent chez ces malades augmente assez notablement la rétention de la pénicilline.

#### D) Doses quotidiennes.

Les premiers essais thérapeutiques ont permis d'abord d'établir empiriquement les doses efficaces et l'on a assisté, tandis que l'approvisionnement en pénicilline devenait plus facile, à une augmentation rapide des doses préconisées ; c'est ainsi que dans les publications successives de Cates et Christie, ces auteurs ont conseillé des doses de plus en plus élevées pour admettre finalement que 2.000.000 unités quotidiennes sont un minimum.

Parallèlement aux essais pratiques, s'est développée une nouvelle technique de laboratoire qui permet aujourd'hui de résoudre, avec le maximum de précision pour un phénomène biologique, le problème de la dose utile.

La dose quotidienne doit être calculée en fonction de deux éléments :

- la résistance du germe.
- la pénicillinémie obtenue avec une dose donnée.

La **résistance du germe** est le repère de base indispensable à un traitement rationnel. Nous avons vu l'importance d'évaluer non seulement le pouvoir bactériostatique, mais aussi et surtout le pouvoir bactéricide de l'antibiotique. Pour la pénicilline, cette distinction joue peu : c'est le meilleur des bactéricides. Différents auteurs ont évalué, en confrontant résultats cliniques et données de laboratoire, les doses utiles en fonction de la résistance. Nous ne citerons que les chiffres avancés par Friedberg :

- 500.000 unités par jour si le germe est sensible à moins de 0,04 unités par cc.
- 800.000 unités par jour si le germe est sensible à 0,05 à 0,10 unités par cc.
- 1.000.000 unités par jour si le germe est sensible à 0,1 à 0,2 unités par cc.
- 1.600.000 unités par jour si le germe est sensible à 0,2 à 0,3 unités par cc.
- 2.000.000 unités par jour si le germe est sensible à 0,3 à 0,4 unités par cc.

- 5.000.000 unités par jour si le germe est sensible à 0,4 à 0,9 unités par cc.
- 6 à 10.000.000 unités par jour si le germe est sensible à plus d'une unité par cc.

De cette façon, on obtient en principe une concentration sanguine environ dix fois plus élevée que la concentration inhibitrice car cet écart, nous l'avons vu, est nécessaire pour avoir une marge de sécurité suffisante.

Mais ces chiffres ont perdu beaucoup de leur intérêt avec l'utilisation courante du contrôle de la pénicillinémie obtenue.

La **pénicillinémie minimum** pour une dose journalière donnée doit, en effet, actuellement être contrôlée systématiquement.

Certes, là encore, il existe des repères théoriques et Dawson et Hobby précisent en particulier, que :

- pour 1.00.000 d'unités par jour on obtient une pénicillinémie allant de 0,5 à 6,5 unités par cc.
- pour 10.000.000, une pénicillinémie de 6,4 à 51,2 unités par cc.

L'expérience prouve qu'en fait il y a des variations individuelles importantes et rien n'est plus sûr que de répéter les contrôles pour chaque malade, **l'idéal étant finalement de vérifier qu'on atteint bien au minimum un chiffre dix fois supérieur à la concentration inhibitrice in vitro.**

Il n'en reste pas moins que toutes ces considérations théoriques doivent s'effacer devant les signes cliniques traduisant l'inefficacité du traitement : la clinique doit alors avoir le dernier mot.

#### E) Incidents et accidents de la pénicillinothérapie.

Nous ne reviendrons pas sur les accidents locaux propres à la voie d'introduction que nous avons déjà envisagés et nous n'insisterons pas sur les accidents cutané-muqueux d'origine allergique qui restent exceptionnels avec le traitement général.

Par contre, les « **fièvres de pénicilline** » ont une fréquence assez grande et un intérêt pratique considérable car elles introduisent alors un doute dans l'esprit du clinicien sur l'efficacité du traitement entrepris et risquent de faire interrompre inopportunistement un traitement efficace.

Deux types de fièvres thérapeutiques ont été isolés :

— En début de traitement, il est fréquent de constater un petit décalage thermique peu important et fugace.

— Après 8 à 10 jours ou plus tardivement, au contraire, peut apparaître plus rarement une température élevée, oscillante, difficile au reste à différencier d'une rechute. Le risque non négligeable d'accidents plus graves, et l'impossibilité qu'il y a dès lors pratiquement à apprécier l'efficacité du traitement imposent bien souvent d'abandonner, si l'on peut, la pénicilline au profit d'un antibiotique nouveau. Ces intolérances tardives ont la réputation d'être irréductibles aux méthodes de désensibilisation et d'être tenaces aux différents essais de reprise du traitement. Un cas que nous avons observé récemment montre bien que dans ce domaine, il ne faut pas se hâter de schématiser :

Une malade traitée depuis quinze jours pour une rechute d'endocardite infectieuse à entérocoques par des doses massives de 40, puis 60.000.000 de pénicilline intra-veineuse continuée associée à 3 g. de streptomycine, a présenté au seizième jour de ce traitement une température, un état fébrile et l'apparition d'un purpura. On supprime la pénicilline en continuant par contre à instiller le liquide de perfusion : trois heures après, la température est revenue à la normale. Mais la résistance du germe rendait plus qu'aléatoire tout autre traitement antibiotique et on a été amené à reprendre, après quatre jours d'interruption, le même traitement à la dose de 40.000.000 de pénicilline associée à 2 g. de streptomycine, sans incidents notables. Il faut pourtant ajouter que dans ce cas le traumatisme provoqué par une sonde endo-veineuse trop longtemps laissée en place a pu aussi jouer son rôle.

Il arrive enfin que l'apyrexie stricte ne soit obtenue qu'après l'arrêt des injections, le fébricule persistant semblant bien alors entretenu, soit par la pénicilline, soit par le traumatisme local.

Les **chocs mortels** dus à la pénicilline en début de traitement sont enfin exceptionnels. Nous en avons pourtant rencontré un exemple assez net :

Un homme de 30 ans (obs. V 608) présentant une endocardite infectieuse à streptocoques viridans est mis en traitement par 4.000.000 d'unités de pénicilline par jour. Après 24 heures, s'installe brutalement un état de collapsus intense et le malade meurt en quelques minutes. L'autopsie n'a pas permis de retrouver une cause précise à ce choc que force nous est donc d considérer comme étant thérapeutique.

Au total, il faut reconnaître néanmoins que la pénicilline reste de tous les antibiotiques celui dont la toxicité est la moindre et le seul jusqu'à présent dont on ne connaisse pratiquement pas le plafond de tolérance maxima chez la plupart des sujets.

## II. - La Streptomycine.

La streptomycine est le second grand antibiotique doué assez régulièrement de propriétés bactéricides aux doses usuelles.

Elle est utilisée à la dose journalière de 2 à 4 g. répartis en 6 à 8 injections intra-musculaires ou administrés en perfusion intraveineuse continue, ce dernier procédé n'étant utilisé que dans le cas où l'on emploie concurremment la pénicilline. Elle peut entraîner quelques incidents allant d'un simple état nauséux à de grands vertiges heureusement régressifs à l'arrêt du traitement.

C'est essentiellement pour pallier à ces accidents qu'on est parfois amené à utiliser la dihydro-streptomycine, mieux tolérée dans la majorité des cas, encore qu'il puisse survenir une surdité autrement redoutable car non régressive.

Une atteinte rénale enfin est théoriquement possible. Pratiquement jamais rencontrée, son existence incite à se passer si possible de cet antibiotique si une défaillance rénale existe avant le traitement, d'autant qu'on a signalé un antagonisme avec l'urée susceptible de diminuer les effets de l'antibiotique (Fitzgérald et Bernheim). Mais il n'y a pas là, tant s'en faut, une contre-indication absolue.

Les doses quotidiennes que nous avons citées plus haut représentant un maximum que l'on ne saurait guère dépasser, il est important de savoir quelle concentration sanguine est ainsi obtenue. Des expériences de Boxer, Jellinek et coll., il ressort que pour une dose de 3 grammes répartie en six injections, la streptomycinémie est de l'ordre de 5 à 25  $\gamma$  par cc.

La streptomycine est donc utile dans les cas où le germe est sensible à moins de 10  $\gamma$  de produit environ. C'est l'opinion de Finland. Nous nous réservons d'envisager ultérieurement en fonction des types microbiens les indications particulières de la streptomycine et nous reviendrons à propos des associations sur ce fait, universellement admis, que **c'est associée à la pénicilline qu'elle trouve en règle son utilisation la meilleure.**

### III. - La Chlortétracycline (Auréomycine).

Isolé, en 1948, par le chimiste américain B. Duggar, à partir de cultures de streptomycètes aureofaciens, cet antibiotique partage avec la plupart de ceux qui sont apparus depuis la pénicilline et la streptomycine les deux propriétés suivantes :

- c'est avant tout, un bactériostatique.
- il est administrable par voie buccale.

Le corps utilisé en thérapeutique est un chlorhydrate de chlortétracycline.

La posologie habituelle est de l'ordre de 2 à 4 grammes par jour répartis en quatre ou six prises buccales.

La voie intra-veineuse est également utilisable sous la forme d'une solution à 1 % (100 mmg. de chlorhydrate d'auréomycine dissous dans 10 cc. d'eau bidistillée).

Les concentrations sanguines obtenues sont de l'ordre de 2 à 6  $\gamma$  par cc., ce qui précise les limites thérapeutiques théoriques en fonction de la sensibilité du germe.

Les incidents secondaires à l'utilisation de l'auréomycine se réduisent pratiquement à des troubles digestifs, en particulier à type d'intolérance gastrique et de diarrhée pouvant aller jusqu'à l'entéocolite cholériforme, liés à l'action irritatrice sur la muqueuse et à la destruction de la flore intestinale entraînant une avitaminose portant surtout sur le groupe B : d'où la règle d'associer au traitement une vitaminothérapie intensive supplétive.

Les résultats obtenus avec l'auréomycine ont d'abord semblé très encourageants à divers auteurs (R. Cattani et coll., E. Donzelot et coll., G. Giraud et coll., G. Marchal et coll., M. Metzger et A. Blum, H. Naussac et coll., R. Raynaud et J.R. D'Eshougues).

En fait, M. Finland fait remarquer que **sur 67 cas relevés dans la littérature, le taux de guérison n'est que de 40 % environ.**

Spiess et coll., Kane et coll., E.K. Friedberg, Balme et Dormer et d'autres auteurs, ont fait ressortir clairement que dans les cas théoriquement favorables de germes sensibles in vitro sous l'angle bactériostatique, les échecs de l'auréomycine s'expliquent par son absence de pouvoir bactéricide.

Un type de réaction fréquemment rencontré est la réponse clinique apparemment très favorable pendant toute la durée du traitement suivie, après quelques jours d'arrêt, d'une rechute. Ce

type de réponse est très commun, nous le verrons, à tous les grands antibiotiques bactériostatiques.

Cela ne contre-indique certainement pas l'emploi de l'auréomycine mais incite à le **limiter aux échecs de la pénicillinothérapie et à des germes apparemment extrêmement sensibles in vitro.**

#### IV. - L'Oxytétracycline (Terramycine).

Isolé en 1950 par John Smith et son équipe à partir de cultures de streptomyces rimosus, cet antibiotique à large spectre, essentiellement bactériostatique s'apparente à l'auréomycine et à la tétracycline.

Il est administrable par voie buccale sous forme de terramycine-base à la dose de 2 à 5 grammes par jour, en 4 à 6 prises et par voie intra-veineuse à la dose de 1 à 2 grammes par jour sous forme de chlorhydrate de terramycine associé à du glycinate de sodium en trois ou quatre injections. La concentration des solutions injectables ne doit pas dépasser 5 mmg. par cc.

Récemment, Th.L. Bramick et coll. ont utilisé la terramycine par voie intra-musculaire à la dose de 1 gramme par jour en quatre injections sans incidents.

Les concentrations sanguines obtenues sont de l'ordre de 2 à 4  $\gamma$  par cc., quatre heures après l'absorption de 1 gramme per os.

Les incidents provoqués par la terramycine sont, là encore, d'ordre essentiellement digestifs. Si la tolérance globale est bonne, voire même excellente, c'est à la terramycine que l'on doit la plupart des cas d'entéocolite aiguë cholériforme rapportés dans la littérature.

On a vu se succéder pour la terramycine les mêmes phases d'enthousiasme et de septicisme que pour l'auréomycine quant à son efficacité dans le traitement de l'endocardite infectieuse. P. Ravina et coll., Billotet et Ezzano, F. Lange, P. Boulet et coll. L.A. Rantz ont aussi rapporté des cas favorables, mais pour 27 cas retrouvés par lui, dans la littérature, Finland ne trouve qu'un **pourcentage de guérison de l'ordre de 40 %** comme pour l'auréomycine dont le spectre d'action antibactérienne est d'ailleurs très voisin.

Les mêmes conclusions sont d'ailleurs valables pour les deux antibiotiques, en particulier en ce qui concerne la rechute précoce.

## V. - La Tétracycline.

Cet antibiotique, qui complète le groupe de la terramycine et de l'auréomycine, est obtenu soit par hydrogénation catalytique de l'auréomycine, soit par fermentation d'un streptomyces découvert au Texas. Il est beaucoup plus stable et plus soluble que ses deux voisins. Son spectre d'action est aussi large et très comparable. Sa toxicité est encore plus faible. Il est utilisable par voie buccale sous forme de chlorhydrate de tétracycline et à la dose de 2 à 4 grammes par jour en quatre ou six prises et par voie intra-veineuse en perfusion à la dose de 0,50 à 1 gramme.

Les concentrations sanguines obtenues semblent supérieures pour la même dose à celles que donne l'auréomycine.

Après l'injection par voie intra-veineuse de 10 mmg. par kg. de poids (soit 0,6 g. pour un homme de 60 kg.), Cumingham et coll. trouvent 8 heures après, 6  $\gamma$  environ contre 2,5  $\gamma$  par cc. pour l'auréomycine et 24 heures après, 2,5  $\gamma$  environ contre 2  $\gamma$  pour l'auréomycine.

D'après Finland et coll., Putnam et coll., le maximum de concentration sanguine après absorption d'une prise orale est obtenu en quatre à six heures. Ce maximum est de l'ordre de 3,5  $\gamma$  après une prise de 1 g. per os et de 8,5  $\gamma$  après une prise de 2 grammes.

Les incidents sont du même ordre, mais plus rares, que ceux provoqués par l'auréomycine et la terramycine. D'après Finland et coll., la diarrhée ne s'observe que dans 4 % des cas contre 10 % avec l'auréomycine et 19 % avec la terramycine.

Les quelques documents cliniques actuellement publiés laissent escompter une action comparable à celle de ses deux voisins.

## VI. - Le Chloramphénicol.

Cet antibiotique a été isolé par Ehrlich et coll. à partir d'une culture de streptomyces venezuelæ puis synthétisé en France par Veluz. Couramment dénommé chloromycétine, il est commercialisé sous le nom de Tifomycine.

Il est utilisé pratiquement par la voie buccale à la dose de 3 à 6 grammes par jour en quatre ou six prises. Exceptionnellement, on peut aussi employer l'introduction intra-veineuse en solution dans le propylène glycol à la dose de 1 gramme par jour ou intra-musculaire.

Les concentrations sanguines obtenues sont assez élevées puisqu'on retrouve **17  $\gamma$  par cc. de sérum** après absorption d'une dose de 1 gramme du produit. La concentration la plus haute est obtenue deux heures après l'absorption. Six à huit heures après, cette concentration a baissé de moitié.

Les accidents provoqués par la chloromycétine offrent l'intérêt de ne pas se limiter aux classiques accidents digestifs et cutanés. On a signalé, en outre, des accidents hématologiques à type d'agranulocytose, rarement rencontrés en France jusqu'à présent et des accidents de collapsus mortel liés à la libération d'endotoxines microbiennes par lyse massive. Fréquents à l'époque où l'on administrait une dose de charge aux typhiques, **ces collapsus mortels sont possibles au cours du traitement de l'endocardite infectieuse** et une observation par Froment, Monnet et Traeger en a malheureusement fourni la démonstration. Ce cas fait partie de la série que nous avons étudiée, nous voudrions le rappeler ici en quelques lignes :

A... Louise (obs. V 313).

Endocardite infectieuse à entérocoque développée à la suite de soins dentaires et caractérisée par un état infectieux avec splénomégalie, l'existence d'une insuffisance aortique et d'une insuffisance mitrale, de petits signes urinaires. Développement d'un anévrysme mycotique de l'artère humérale gauche.

Echec d'un traitement pénicillinique à la dose de 5.000.000 d'unités pendant 10 jours (germe sensible à une unité de pénicilline et à 470 de streptomycine in vitro). Cure chirurgicale de l'anévrysme.

**Institution d'un traitement à la chloromycétine à la dose de 4 g. par jour.** Choc brutal avec dyspnée, cyanose, sueurs profuses, refroidissement des extrémités, hypotension extrême. **Décès rapide en 48 heures.**

L'autopsie, confirmant l'existence d'une endocardite infectieuse active, n'a pas permis de mettre en évidence la cause anatomique de la mort qui semble bien devoir être rapportée à un conflit thérapeutique.

Les résultats généraux obtenus par le chloramphénicol dans le traitement de l'endocardite infectieuse sont difficiles à évaluer. M. Finland note que **sur 13 cas, le pourcentage de guérison n'a pas excédé 44 %**, ce qui est médiocre. M. Soriano a obtenu ainsi la guérison dans 3 cas sur 5.

Utilisant ce produit dans 3 cas seulement, nous n'avons obtenu que des échecs.

Les indications les meilleures sont représentées, comme nous le verrons, par les endocardites infectieuses à germes électivement sensibles à cet antibiotique (qui peut, dans certains cas, présenter alors un pouvoir bactéricide important) ou résistant à tout autre antibiotique. Enfin nous reparlerons du chloramphénicol à propos des associations d'antibiotiques.

## VII. - L'Erythromycine (Ilotycin).

Cet antibiotique a été isolé, en 1952, par Mac Guire et coll., à partir d'une culture d'actinomyces du type streptomyces erythreus. Il est utilisé par voie buccale à la dose de 2 à 6 grammes par jour répartis en quatre à six prises, et aussi par voie intraveineuse sous forme de glucoheptonate à la dose de 1 à 2 grammes par jour.

La concentration sanguine obtenue est de l'ordre de 2,5  $\gamma$  pour un traitement quotidien de 2 grammes répartis en quatre prises orales (J.W. Smith et coll.). Kirby et coll., dans les mêmes conditions, ont obtenu des résultats nettement supérieurs.

Malgré certains avis contradictoires, on peut admettre que cet antibiotique se comporte, dans la règle, plus comme un bactériostatique que comme un bactéricide.

Les accidents entraînés par son utilisation sont rares et limités à quelques troubles digestifs lorsqu'on dépasse la dose de 2 grammes par jour.

Les résultats de son emploi dans le traitement de l'endocardite infectieuse sont encore peu nombreux. M. Finland rapporte un succès pour sept cas traités. Quatre des six échecs ont été dus à une augmentation rapide de la résistance du germe au cours du traitement. La guérison a été ensuite obtenue par un traitement pénicillino-streptomycinique.

De Gennes a enregistré deux échecs partiels dans deux cas d'endocardite streptococcique et un succès dans un cas ayant résisté à de fortes doses de pénicilline.

Derot et coll. ont, par contre, rapporté un cas d'endocardite infectieuse à streptocoque hémolytique guérie par un traitement à base de 6 g. d'érythromycine par jour pendant 30 jours, après échec de la pénicilline puis de l'érythromycine, à la dose de 2 grammes par jour. Il n'y a eu aucune intolérance digestive.

J. Fabré a traité deux endocardites infectieuses dont l'une a résisté à l'érythromycine et dont la seconde a été guérie par l'association pénicilline-érythromycine, après échec de la pénicilline seule et de l'association pénicilline-streptomycine.

Jones et Yow ont traité 9 endocardites infectieuses dont sept à streptocoque. Trois cas traités par l'érythromycine seule se sont soldés par des échecs après une rémission passagère dans un cas. Sur sept autres cas, traités par l'association streptomycine-érythromycine, la guérison survint cinq fois, un autre cas mourut de défaillance cardiaque et le dernier fut finalement guéri par l'association érythromycine-bacitracine.

Le seul cas que nous ayons traité par l'érythromycine administrée isolément, s'est soldé par un échec.

**L'érythromycine se comporte donc en pratique comme on pouvait s'y attendre, de la part d'un bactériostatique.** Son utilisation est, de plus, grevée par la rapidité avec laquelle certains germes, en particulier les staphylocoques et les entérocoques, développent une résistance acquise contre l'antibiotique.

### VIII. - La Carbomycine.

Cet antibiotique a été obtenu à partir de cultures de streptomyces halstedii. Commercialisé sous le nom de Magnamycine, il est utilisé par voie buccale à la dose de 2 à 4 grammes par jour et occasionnellement par voie intra-veineuse.

Sa toxicité est très faible et les accidents consécutifs à son emploi, peu importants mais d'une fréquence de 25 % des cas traités pour Hewitt.

On n'a encore que peu de renseignements sur les résultats qu'il obtient dans le traitement de l'endocardite infectieuse.

M. Finland fait état de six échecs dans six cas traités par voies orale et intra-veineuse associées.

Hewitt et Wood n'ont également obtenu que des échecs dans cinq cas d'endocardite infectieuse et dont les germes étaient pourtant sensibles in vitro.

Malgré son caractère provisoire, on voit que **ce bilan n'est pas encourageant.**

## IX. - La Spiramycine.

Nous nous arrêterons plus longuement sur cet antibiotique qui a, au moment où nous rédigeons ce travail, le double attrait d'être encore **pratiquement inédit** et de représenter **le premier antibiotique majeur entièrement découvert et expérimenté en France**.

D'une nouvelle espèce de streptomyces, baptisée streptomyces ambofaciens, découverte dans un échantillon de terre prélevé dans la région parisienne, les chercheurs de la Société Rhône-Poulenc ont isolé cet antibiotique original, la Spiramycine, qui doit être classé dans le même groupe que l'érythromycine et la carbomycine.

Il se présente sous forme d'une poudre fine, amorphe, blanc jaunâtre, dont le sulfate est très soluble dans l'eau.

La posologie actuellement encore à l'étude est de l'ordre de **2 à 6 grammes par jour**, administrés sous forme de sulfate de spiramycine per os en 4 à 6 prises quotidiennes, ces comprimés étant dosés à 0,50 g. et à 0,10 g.

La concentration obtenue in vivo dans le sang est encore imprécise, car la technique de dosage n'a pas été définitivement mise au point. Les premiers résultats font état d'une concentration de 4,4  $\gamma$  une heure après l'ingestion de 100 mmg. par kilo de poids chez le lapin. Chez l'homme, la concentration obtenue est de l'ordre de 0,8  $\gamma$  douze heures après l'ingestion d'une dose de 1 gramme chez des sujets absorbant régulièrement 1 gramme toutes les douze heures.

Au cours d'un traitement régulier, au rythme de 1 gramme toutes les quatre heures, la concentration oscille entre 2 et 4  $\gamma$ .

La toxicité expérimentale du produit paraît très faible : la dose létale 50 % est de 5 grammes par kilog. chez la souris par voie orale. A cette toxicité très faible correspond une **excellente tolérance en clinique**. Des doses inférieures à 4,5 grammes par jour n'ont provoqué aucun incident chez 159 sujets sur 160. Un seul sujet s'est plaint de nausées après absorption de 4 grammes par jour.

Les résultats obtenus dans le traitement de l'endocardite infectieuse sont fonction de la sensibilité des germes in vitro.

La séquamycine a, en général, **une action marquée sur les germes Gram + et à un moindre degré sur les germes Gram — et les mycobactéries**.

En ce qui concerne les germes habituellement en cause dans l'endocardite infectieuse, la plupart des streptocoques, entérocoques et staphylocoques rencontrés ont une sensibilité bonne ou moyenne allant de 0,10 à 1,50  $\gamma$  par cc. L'action de l'antibiotique **est avant tout bactériostatique.**

**Les résultats cliniques** sont encore extrêmement réduits. Nous l'avons utilisé nous-mêmes dans deux cas d'endocardite infectieuse à entérocoque.

Dans un cas (obs. Carr.), l'entérocoque présentait une sensibilité médiocre (action bactériostatique totale de 3  $\gamma$  de spiramycine, pas d'action bactéricide aux doses thérapeutiques). La spiramycine administrée à la dose de 3 g. par jour pendant 14 jours n'a abouti qu'à un échec complet puisque la température est remontée à 39° pendant la fin du traitement.

Dans un autre cas (obs. Sav.), l'entérocoque présentait une sensibilité assez grande (action bactériostatique totale de 0,5  $\gamma$  de spiramycine, pas d'action bactéricide aux doses thérapeutiques). La spiramycine a d'abord été administrée à la dose de 4 g. par jour pendant dix jours. Cette dose a suffi à maintenir l'apyrexie mais la malade continuait à se plaindre de douleurs dans les doigts des mains et des pieds et une hémoculture a été positive après douze jours de repiquage malgré ce traitement. La posologie a alors été augmentée et l'on a donné 6 grammes par jour per os au rythme de 1 gramme toutes les quatre heures. Une hémoculture pratiquée alors est restée négative tandis que se maintenait l'apyrexie. Cette malade qui présentait une très grosse splénomégalie a été alors splénectomisée et l'on a institué dans les suites opératoires un très fort traitement à base de 60 millions de pénicilline associée à 2 grammes de streptomycine en perfusions intraveineuses continues pendant 28 jours sans que la guérison soit obtenue.

L'effet de la spiramycine dans ces deux cas a donc été assez médiocre.

Une observation nous a été communiquée aimablement par le Médecin-Commandant Darbon. Elle constitue un cas démonstratif de guérison d'une endocardite infectieuse à entérocoque par la séquamycine.

Man..., 27 ans.

Antécédents personnels : maladies infantiles banales, rhinites fréquentes, jamais d'angines, jamais de rhumatisme articulaire aigu.

Le 19 décembre, ce malade, militaire de carrière, est hospitalisé à Fréjus pour anurie.

**Cystoscopie :** présence de calculs dans la vessie. Jugé inapte T.O.E. pour lithiase vésicale. Part en Allemagne.

**Le 15 février :** est hospitalisé à Fribourg pour asthénie, température sub-fébrile, pâleur. Râles crépitants base gauche, expectoration rouillée. Extrasystoles et souffle diastolique d'insuffisance aortique.

Spénomégalie. Ebauche d'hippocratisme digital.

Pas d'arthralgies, pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Diurèse bonne.

A l'hémoculture : présence d'entérocoques.

**En résumé :**

- 1) Endocardite subaiguë à entérocoques.
- 2) Insuffisance aortique.
- 3) Insuffisance ventriculaire gauche (gros cœur), expectoration rosée de subœdème.

**A l'E.C.G. :** surcharge droite importante.

Allongement de P.R.

Souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Tension artérielle aux environs de 9/5.

**Traitement :** Tonicardiaques et antibiotiques :

Pénicilline 500.000 le premier jour.

Chloromycétine 1 g., du 17-2 au 9-3.

Auréomycine 1 gr. en intra-veineuse, du 17-2 au 5-3.

Terramycine 1 g., du 5-3 au 9-3.

Malade évacué sur le Val-de-Grâce.

**Examen à l'arrivée :** Sujet pâle et maigre, ne se plaint de rien, si ce n'est d'asthénie. Bon appétit.

- 1) **Appareil cardio-vasculaire :** T. A. 14/6. Pouls : 80.

A l'auscultation : souffle râpeux, systolique, maximum à la pointe. Plus souffle diastolique, assez rude, maximum au deuxième espace intercostal gauche. Pas d'extrasystoles, rythme régulier.

- 2) **Appareil pleuro-pulmonaire :**

A l'auscultation : râles crépitants aux deux bases. Pas de dyspnée, ne tousse pas, ne crache pas.

- 3) **Appareil digestif :** abdomen souple indolore. La rate n'est pas perçue. Foie de dimensions normales, pas de reflux hépato-jugulaire.

- 4) **Appareil uro-génital :** Pas d'œdème des membres inférieurs.

La tête de l'épididyme gauche est un peu augmentée de volume. Testicules normaux.

- 5) **Système nerveux :** rien à signaler.

- 6) **Hippocratisme digital.**

**Examens demandés :** Sang : Urée, cholestérol, bilirubine, Mac Lagan, Electrophorèse sérique.

Formule, numération.

Sédimentation.

Urines de vingt-quatre heures, culot urinaire.

En somme, **mitro-aortite d'installation insidieuse**. Les caractères évolutifs, la découverte d'un entérocoque à l'hémoculture ont pu en imposer pour une endocardite infectieuse que rien par ailleurs ne vient confirmer.

Sédimentation à 25.

Pas de polynucléose, pas de splénomégalie.

Pas d'atteinte rénale.

Hyper  $\alpha$  2 globulinémie.

**Le 17 mars 1954** : arrêt des antibiotiques.

**Le 22 mars 1954** : l'élévation immédiate de la température à 39°-40° s'est chargée de nous démontrer qu'il s'agissait bien d'une endocardite infectieuse. L'hémoculture pratiquée le 20-3 est positive et la résistance du germe aux antibiotiques est la suivante (entérocoque) :

**Résistant à** : sulfamides,

Pénicilline,

Streptomycine,

Erythromycine.

**Sensible à** : Auréomycine,

Chloromycétine,

Terramycine.

Sensibilité à la spiramycine : 0,15  $\gamma$  par cc.

On peut se demander s'il ne s'agit d'une forme d'atteinte aortique primitive avec séméiologie mitrale trompeuse. Quoi qu'il en soit, la souche microbienne est adressée à l'Institut Pasteur pour mesure du pouvoir bactériolytique des antibiotiques seuls ou associés.

**Le 28 mars 1954**, sur réponse de l'Institut Pasteur, on installe une perfusion endo-veineuse continue de sérum physiologique auquel on ajoute 10 millions de pénicilline + 2 g. de streptomycine.

**Le 5 avril 1954** : l'antibiothérapie se révèle insuffisante à un dosage récent de pénicilline, on fait alors 20 millions de pénicilline + 2 g. de streptomycine.

**Le 12 avril 1954** on passe à 24 millions de pénicilline.

**Le 20 avril 1954** : sous perfusion de pénicilline-streptomycine aux doses indiquées, la température remonte à 38°-38°5. Cette perfusion qui s'est interrompue la veille n'est pas poursuivie. On fait une hémoculture et le malade est mis à partir du

**22 avril 1954** à 3 g. par jour de spiramycine.

**Le 26 avril 1954** : depuis cette date et pour la première fois depuis le début de l'affection la température est normale (36°8-37°2). Amélioration subjective importante. Au point de vue objectif, mêmes éléments à l'examen cardiaque (tolérance excellente).

**Le 7 mai 1954** : arrêt de la spiramycine après une cure de 50 g. à raison de 3 g. par jour. Il est à noter que cet antibiotique s'est révélé très efficace vis-à-vis du germe isolé et deux dosages de spiramycine pratiqués au cours du traitement ont révélé un taux très efficace.

(Le 29 avril 1,20  $\gamma$  par cc. et le 6 mai, 2,40  $\gamma$  par cc.)

**Le 13 mai 1954 :** température normale, malade va bien.

A signaler, crachat hémoptoïque, au début de la nuit précédente. Le malade avait été autorisé à se lever la veille pour la première fois depuis son hospitalisation.

La guérison se maintient après quatre mois.

Ainsi, les premiers résultats que nous venons de relater permettent de penser que la spiramycine, entrant dans le même groupe que deux autres antibiotiques récents, l'érythromycine et la carbomycine, présentera quelque intérêt pour le traitement de l'endocardite infectieuse. Sa faible activité bactéricide en fera probablement réserver l'emploi à quelques cas particuliers ou à une thérapeutique associée synergique.

## **X. - Les autres produits anti-microbiens.**

Quatre autres corps ont été d'abord utilisés puis pratiquement abandonnés pour le traitement de l'endocardite infectieuse, soit à cause de leur faible efficacité (sulfamides), soit à cause de leur toxicité (néomycine, polymyxine, bacitracine).

Les **sulfamides** n'ont plus qu'un intérêt historique. Rappelons que dans les séries de cas collectés par Lichtman, cet auteur avait relevé avant leur apparition, 25 guérisons sur 2596 cas, soit 1 % et sur 659 cas traités par cette chimiothérapie, 32 guérisons, soit 4,9 %. Quelques publications récentes font encore allusion à l'emploi des sulfamides associés à la pénicilline.

La néomycine, la bacitracine et la polymyxine n'ont été que peu utilisées, malgré leur activité souvent très importante in vitro sur les germes en cause, car ce sont là des corps toxiques à des degrés divers.

La **Néomycine**, extraite de streptomycetes fradiae par Waksman et Lechevallier, en 1949, possède un spectre anti-bactérien très étendu, mais elle est **toxique pour le rein et pour l'appareil cochléaire** aux doses thérapeutiques.

Les services qu'elle peut néanmoins rendre dans le traitement de l'endocardite infectieuse nous semblent assez clairement mis en évidence par une observation de Beckwith :

Un malade atteint d'endocardite infectieuse à staphylocoque doré greffée sur un canal artériel a été traité successivement par la **terramycine**, à fortes doses, puis par l'association de **pénicilline et de streptomycine**, les doses de

pénicilline étant portées finalement à 100 millions d'unités par jour. Chaque fois, une rechute se produit à l'arrêt du traitement. L'étude du pouvoir bactéricide incite ensuite à utiliser une association de 2 g. d'**érythromycine**, 60.000 unités de **bacitracine** et de 2 g. de **Terramycine** par jour. Mais une nouvelle rechute se produit à l'arrêt du traitement. C'est alors que, devant le net pouvoir bactéricide de la **néomycine** sur ce microbe, à la concentration de 0,5  $\gamma$  par cc., on instaure un traitement par cet antibiotique à la dose de 0,5 g. en injections intra-musculaires, toutes les douze heures, soit 1 g. par jour pendant 21 jours (c'est-à-dire pour le sujet donné, 20 mmg. par kilog. de poids). La guérison est ainsi obtenue et se maintient six mois après, mais au prix d'une atteinte rénale transitoire apparue en cours de traitement, et surtout d'une surdité bilatérale partielle mais importante, non progressive mais apparemment définitive, apparue un mois après la fin du traitement.

On voit mal par quel autre moyen, dans l'état actuel, la guérison aurait pu être obtenue. Kemoyer, Stone et Levin, Reed et Wellman entre autres, ont également rapporté des observations isolées de guérison obtenue grâce à la néomycine.

Peut-être, doit-on regretter qu'il n'existe en France aucune présentation commerciale de cet antibiotique.

La **Bacitracine** a été obtenue à partir d'un bacille sporulé Gram positif voisin du *Bacillus Subtilis*, par Johnson, Anker et Meleney.

Ses **effets toxiques sur le rein** ont, là encore, limité son emploi par la voie générale. M. Finland rapporte un cas de guérison d'endocardite infectieuse traitée par la Bacitracine seule, mais recommande surtout son **emploi en association avec la pénicilline**. Friedberg et Bader ont également obtenu une guérison d'une endocardite infectieuse à staphylocoques et Zendel et Lubart ont guéri une endocardite infectieuse à diphtéroïdes. Il semble qu'à la dose quotidienne maximum de 100.000 unités réparties en trois ou quatre injections, l'activité thérapeutique ne s'accompagne que d'accidents rénaux transitoires.

La **Polymyxine** a été extraite de cultures de *Bacillus aerosporus*. Utilisable par la voie intra-musculaire à la dose quotidienne de 0,25 g. à 0,50 g., elle entraîne toute une **série de réactions toxiques (vertiges, température, albumine et hématurie)**. Mais la polymyxine comprend divers composants et la polymyxine E semble beaucoup moins néphrotoxique. Malgré la bonne sensibilité de certains germes, les **résultats cliniques ne sont pas encourageants** et C.S. Wallace a vu mourir, quarante-huit heures après le début du traitement par la polymyxine, un malade atteint d'endocar-

dite infectieuse due à un germe du groupe *escherichia-aerobacter* résistant à la pénicilline, la streptomycine, et la bacitracine. A l'autopsie, il existait une myocardite aiguë toxique sévère. La polymyxine employée était très impure.

Il ne semble donc pas que l'on ait beaucoup à perdre à ne pas utiliser batricine, néomycine et polymyxine, compte tenu de la rareté de leurs indications absolues et du danger de leur manie-  
ment.

Néanmoins, une remarque s'impose : il y a là trois bactéricides puissants qui n'ont pu entrer dans l'arsenal thérapeutique courant à cause de leur toxicité. Dans le même temps, sept bactériostatiques peu ou pas toxiques, ont conquis leur droit de cité. La découverte de substances bactéricides utilisables semble donc beaucoup plus lente que celle des substances bactériostatiques. Si l'on tient compte qu'en règle générale, la résistance acquise des germes est beaucoup plus rapide en face d'un bactériostatique que d'un bactéricide, n'y a-t-il pas là à longue échéance une menace pour l'avenir ?

## **XI. - Les associations d'antibiotiques.**

Malgré le nombre imposant d'antibiotiques différents, que l'on peut actuellement utiliser pour traiter l'endocardite infectieuse, des faits cliniques et expérimentaux incitent souvent à chercher une efficacité encore accrue en les associant par deux ou trois.

L'intérêt des associations a été démontré par des études expérimentales et par des études cliniques.

### **1° Sur le plan expérimental.**

— Jawetz et Gunnison ont établi les règles suivantes : « Il existerait in vitro une synergie à peu près constante entre la pénicilline et la streptomycine. Au contraire, l'antagonisme serait de règle entre les antibiotiques bactéricides comme la pénicilline et la streptomycine, et les antibiotiques bactériostatiques, comme l'auréomycine, la terramycine, la chloromycétine, l'érythromycine, etc. »

— Des travaux plus récents de R. Martin, Y.-Chabert et B. Sureau on peut tirer des conclusions moins strictes :

— **Sur le plan bactériostatique**, l'association d'antibiotiques **n'a jamais un effet antagoniste**. Au minimum, ce qui se trouve réalisé

est une addition des effets de chaque antibiotique pris séparément. Mais il faut le redire, l'effet bactériostatique est souvent secondaire dans l'endocardite infectieuse, et ces auteurs citent l'exemple suivant : « sur un germe isolé au cours d'une maladie d'Osler, a été étudié l'effet des associations. L'association pénicilline-chloromycétine était synergique quant à la bactériostase, mais antagoniste quant au pouvoir bactéricide. Or, cliniquement, l'association s'est révélée inefficace ».

— **Sur le plan bactéricide**, Martin, Chabert et Sureau confirment les travaux de Jawetz et Gunnison en ce qui concerne la **synergie pratiquement de règle entre pénicilline et streptomycine** qu'ils ont vérifiée en particulier sur 9 entérocoques isolés au cours d'endocardite infectieuse. Ils insistent sur le fait que **même si la streptomycine seule n'a aucune action sur le germe, elle peut se révéler synergique de la pénicilline à des doses faibles**, de l'ordre parfois du 1/500 de la dose efficace isolément.

Ils retrouvent également la règle de l'**antagonisme entre bactéricides et bactériostatiques pour la pénicilline et la chloromycétine** vérifiée pour 9 souches d'entérocoques.

Par contre, ils pensent que l'**association de la pénicilline avec d'autres bactériostatiques**, comme la terramycine ou l'auréomycine et de la streptomycine avec l'un quelconque des bactériostatiques, **donne des résultats a priori imprévisibles et qu'on doit nécessairement établir par une étude in vitro pour chaque germe**.

Enfin, l'association de bactériostatiques entre eux leur a paru indifférente sur le plan du pouvoir bactéricide.

2° **Les études cliniques** ont confirmé en partie les études expérimentales.

Il est difficile de constater cliniquement des faits plaidant pour un antagonisme entre antibiotiques. En effet, si un antibiotique utilisé isolément entraîne la guérison, on ignore ce qu'aurait donné une association et si une association est inefficace, le discrédit provoqué par cet échec retombe sur les deux antibiotiques et le réflexe du thérapeute est de les abandonner simultanément. Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas retrouvé de travaux cliniques démonstratifs d'un antagonisme.

— Nombreux, au contraire, sont les **faits cliniques qui démontrent l'intérêt de diverses associations** utilisées soit empiriquement, soit à la suite d'un étude in vitro ayant prévu l'association élective.

• Un fait se dégage d'abord avec force des publications de Hunter, de Robbins et Tompsett, de Cates, Christie et Garrod, de Forbes, de Balme et Dormer, de Beckwith, de Geraci et Martin. C'est la **synergie entre pénicilline et streptomycine**. Cette action est pratiquement constante sur le streptocoque viridans et sur l'entérocoque et c'est pour détruire ce dernier germe, souvent peu ou pas sensible à la pénicilline seule qu'elle a son plus grand intérêt. D'où la conduite adoptée par beaucoup d'auteurs d'instituer systématiquement un traitement mixte avec ces deux antibiotiques en attendant les données du laboratoire ou lorsque ces données manquent comme dans les endocardites infectieuses à hémoculture négative.

• Une deuxième constatation plaide également pour la valeur de la transposition pratique des études bactériologiques : dans certains cas, — et la liste s'allonge peu à peu — les échecs thérapeutiques initiaux de tel ou tel antibiotique utilisé isolément ou en association empirique ont été suivis du **succès d'une association élective annoncée par le laboratoire**.

C'est ainsi que Ahern et Kirby ont guéri une endocardite infectieuse à streptocoque viridans par l'association de 1,8 million de pénicilline et 4 g. de chloromycétine par jour pendant 23 jours, après échec de la pénicilline, de l'auréomycine, de la terramycine à fortes doses. Le germe apparaissait in vitro sensible à 0,20 unité de pénicilline ou à 6,25  $\gamma$  de chloromycétine mais à 0,02 unité de pénicilline **associée** à 0,02 de chloromycétine.

Donzelot, Kaufmann, et Moulouquet ont guéri, après 11 mois d'échecs successifs de tous les antibiotiques courants isolément ou en association, un cas d'endocardite infectieuse à staphylocoque, grâce à l'association totalement bactéricide in vitro d'auréomycine, de chloromycétine et de streptomycine.

J.E. Geraci, sur 9 cas traités par la terramycine, n'a obtenu qu'un succès par une combinaison de cet antibiotique avec la streptomycine, association dont la synergie avait été établie in vitro.

Lecca et Tola rapportent un cas d'endocardite infectieuse à streptocoque viridans, traitée sans succès par de fortes doses de pénicilline seule, de pénicilline associée à la streptomycine, d'auréomycine et guérie enfin par l'association élective en clinique comme in vitro de 2 g. de terramycine et 2 g. de chloromycétine.

H.W. Spiess et coll. a constaté la synergie entre la pénicilline et l'auréomycine dans un cas.

Volini et Kadison se déclarent satisfaits dans trois cas de l'utilisation combinée de bacitracine et de pénicilline.

• Nous avons pu vérifier l'intérêt de certaines associations d'antibiotiques. Nous ne citerons que les cas dans lesquels l'échec d'un antibiotique administré seul a été suivi du succès d'une association :

— Endocardite infectieuse à **streptocoque** (obs. 511) : échec de la **pénicilline**. Succès de l'**association pénicilline-terramycine**.

— Endocardite infectieuse à **hémoculture négative** (obs. 2599) : échec de la **pénicilline**. Succès de l'**association pénicilline-streptomycine**.

— Endocardite infectieuse à **streptocoque** (obs. V 672) : échec de la **pénicilline**. Succès de l'**association auréomycine-terramycine**.

— Endocardite infectieuse à **hémoculture négative** (obs. 3441) : échec de la **pénicilline**. Succès de l'**association pénicilline-streptomycine-érythromycine**.

— Endocardite infectieuse à **entérocoque** (obs. 2810) : échec de l'**érythromycine**, puis de l'**association pénicilline-streptomycine**. Succès de l'**association streptomycine-terramycine**.

— Endocardite infectieuse à **entérocoque** (obs. 2811) : échec de la **spiramycine**. Succès de l'**association pénicilline-streptomycine**.

Nous n'avons malheureusement pu faire pratiquer l'étude complète de l'antibiogramme dans ces sept cas.

Dans deux observations, que nous allons rapporter brièvement, l'antibiogramme détaillé a guidé le traitement dont les résultats cliniques ont concordé parfaitement avec les données bactériologiques.

— **Endocardite infectieuse à entérocoque (obs. 2810) (Carr.).**

Affection ayant débuté en juin 1954 à l'occasion de soins dentaires et authentifiée le 15-8-1954 par l'apparition d'une **hémoculture positive à l'entérocoque**. Le pouvoir bactériostatique des antibiotiques sur ce germe est de l'ordre de :

- 4 unités de Pénicilline,
- 7,5  $\gamma$  de Streptomycine,
- 26  $\gamma$  d'Auréomycine,
- 26  $\gamma$  de Terramycine,
- 16  $\gamma$  de Chloromycétine,
- 0,3  $\gamma$  d'Erythromycine,
- 10 unités de Bacitracine,
- 5 à 10  $\gamma$  de Spiramycine.

Le pouvoir bactéricide peut être considéré comme :

- nul ou partiel pour
  - 10  $\gamma$  de Streptomycine,
  - 5  $\gamma$  de Terramycine ou d'Auréomycine,
  - 10  $\gamma$  de Spiramycine,
  - 3  $\gamma$  d'Erythromycine.
- total pour
  - 10 unités de Pénicilline,
  - 15  $\gamma$  de Chloromycétine.
- total pour les associations à ces doses :
  - de la pénicilline avec la streptomycine, l'auréomycine, la terramycine ou la chloromycétine,
  - de la streptomycine et de la chloromycétine,
  - de la streptomycine et de l'auréomycine ou de la terramycine (cette dernière association est donc très synergique).

Les traitements suivants ont été entrepris :

- l'administration per os en 8 prises de 4 g. d'érythromycine par jour pendant 15 jours a dû être interrompue devant l'évidence de l'échec.
- le traitement combiné associant 24 millions de pénicilline à 2 g. de streptomycine par jour a également fait très vite la preuve de son inefficacité.
- le traitement combiné associant 3 g. de terramycine per os à 3 g. de streptomycine par jour pendant 24 jours a amené la guérison.

Ainsi, après l'échec d'un antibiotique (l'érythromycine) fortement bactériostatique, mais non bactéricide in vitro,

— puis d'une association (pénicilline-streptomycine) bactéricide in vitro, mais à des concentrations difficiles à atteindre dans le sérum, la guérison a été obtenue par une association (streptomycine-terramycine) dont l'activité bactéricide in vitro était excellente bien qu'isolément aucun des deux antibiotiques ne se soit révélé lui-même bactéricide.

#### — Endocardite infectieuse à entérocoque (obs. 2811) (Carr.).

Affection ayant débuté en mars 1954 et authentifiée le 6-5-1954 par l'apparition d'une **hémoculture positive à l'entérocoque**. Le pouvoir bactériostatique des antibiotiques sur ce germe est de l'ordre de :

Le 6-5-1954 : - Le 11-6-1954 : - Le 13-7-1954 :

|    |    |                                |
|----|----|--------------------------------|
| 5  | 1  | 1 unités de Pénicilline,       |
| 70 | 50 | 50 $\gamma$ de Streptomycine,  |
| 70 | 8  | 8 $\gamma$ d'Auréomycine,      |
| 70 | 8  | 8 $\gamma$ de Terramycine,     |
| 20 | 20 | 20 $\gamma$ de Chloromycétine, |
| 2  | 1  | 2 $\gamma$ d'Erythromycine,    |
|    | 10 | unités de Bacitracine,         |
|    | 10 | 2 $\gamma$ de Spiramycine.     |

Le pouvoir bactéricide de ces différents antibiotiques et de leur association a été vérifié à plusieurs reprises.

Il peut être considéré comme :

— nul ou partiel pour

10  $\gamma$  de Streptomycine,

15  $\gamma$  de Chloromycétine,

5  $\gamma$  d'Auréomycine et de Terramycine,

3  $\gamma$  d'Erythromycine,

4  $\gamma$  de Spiramycine,

10 unités de Pénicilline (après rechute, le pouvoir bactéricide de cette dose étant d'abord total vis-à-vis du germe isolé de la première hémoculture).

— total pour l'association de :

10 unités de pénicilline combinées à 10  $\gamma$  de Streptomycine.

Toute autre association était inefficace.

Les traitements suivants ont été entrepris :

— l'administration de 20 millions d'unités de pénicilline associée à 3 g. de streptomycine par jour a été suivie de rechute.

— l'administration de 3 g. de spiramycine par jour a été suivie de rechute.

— l'administration de 40, puis 60 millions d'unités de pénicilline associée à 2 g. de streptomycine par jour en perfusion intra-veineuse continue a été suivie de la guérison.

Ainsi, après échec de l'association à doses trop faibles de pénicilline et de streptomycine, puis de la spiramycine peu efficace *in vitro*, la guérison a été obtenue par l'administration à doses suffisantes de la seule association totalement bactéricide *in vitro*, de pénicilline et de streptomycine.

Nous ne serions pas complets si nous n'évoquions pas une possibilité dont nous avons rencontré, après d'autres, quelques exemples. **Il y a parfois une discordance entre les titrages *in vitro* et les résultats cliniques.** C'est ainsi que par deux fois nous avons associé la pénicilline, la streptomycine et l'érythromycine avec une excellente réponse clinique signée par la guérison. Or, dans ces deux cas, nous avons appris ultérieurement que les deux entérocoques en cause étaient moins sensibles à la triple association qu'à l'association pénicilline-streptomycine, les trois antibiotiques laissant persister 10 % de survivants contre 0,1 et 0,01 % par la double association.

Dans un cas, nous ne saurions dire si l'adjonction d'érythromycine faite d'emblée a été bénéfique. Mais dans l'autre cas, la chute thermique qui n'avait pas été obtenue par le traitement

pénicillino-streptomycinique s'est produite 48 heures après le début d'administration de l'érythromycine. On peut donc dire qu'à un antagonisme *in vitro* a correspondu une indifférence ou même une synergie *in vivo*.

Nous arrêterons là une énumération, au demeurant un peu fastidieuse, mais dont on peut tirer les trois conclusions suivantes :

— **Mise à part l'association pénicilline-streptomycine, il est impossible de prévoir a priori l'effet de telle ou telle combinaison** et des exemples de synergie peuvent être cités pour à peu près tous les antibiotiques.

Les règles de Jawetz et Gunnisson sont certainement trop strictes à cet égard. Les conclusions de Martin, Chabert et Sureau plus modérées sont aussi plus exactes.

— **C'est l'étude *in vitro* de l'effet bactériostatique et surtout de l'effet bactéricide des associations sur chaque germe particulier qui peut seule dicter la conduite thérapeutique.** La concordance entre les résultats *in vitro* et *in vivo* est assez fidèle et l'on doit se laisser guider souvent par les données du laboratoire dans un choix toujours délicat.

— **L'antibiogramme peut apporter parfois des données discordantes avec les résultats cliniques** et l'on saura éventuellement passer outre pour se laisser guider par l'efficacité réelle d'une association condamnée par le bactériologiste.

#### D. — CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT DU SYNDROME INFECTIEUX ET DES COMPLICATIONS

Le traitement moderne de l'endocardite infectieuse s'efforce d'atteindre deux objectifs :

— il s'agit d'abord de débarrasser l'organisme du malade de l'agent microbien responsable. C'est là la préoccupation essentielle.

— chez bon nombre de malades, les complications qui émaillent l'évolution posent des problèmes thérapeutiques particuliers relativement indépendants de la lutte anti-infectieuse.

## I. - Traitement du syndrome infectieux.

Sans nous attarder à des considérations théoriques que nous avons déjà envisagées, nous allons exposer les règles pratiques de la conduite du traitement anti-infectieux de l'endocardite infectieuse.

En cette matière, les problèmes qui se posent sont les suivants :

— comment choisir l'antibiotique et à quelles doses faut-il l'utiliser ?

— comment peut-on apprécier l'efficacité du traitement ?

— quelle doit être la durée du traitement ?

— comment doit-on traiter les rechutes ?

— comment doit-on traiter les récurrences ?

### A) Comment choisir l'antibiotique et à quelles doses faut-il l'utiliser ?

**Le choix de l'antibiotique et l'établissement de la dose journalière sont conditionnés essentiellement par le microbe responsable.**

On ne peut manquer d'être frappé, en effet, par la concordance qu'il existe entre la résistance du germe mesurée in vitro et la réponse, bonne ou mauvaise, à la thérapeutique appliquée, pour peu que l'on s'élève au-dessus des cas isolés qui, là comme ailleurs, démontrent simplement qu'il n'y a pas de « 100 % » en biologie.

Aussi, pensons-nous que la réponse à la question envisagée dans ce chapitre ne peut être donnée clairement que si l'on sépare les cas où le germe responsable est connu grâce à l'hémoculture, et les cas où l'hémoculture reste négative.

L'étiologie bactérienne prime donc en cette matière sur toute autre considération étiologique, telle que le type de la lésion causale, l'âge du malade, le terrain particulier dû, par exemple, à l'état de grossesse.

### 1° Endocardite infectieuse à hémoculture positive.

Si l'on peut discuter de la valeur théorique de la distinction entre endocardite infectieuse à hémoculture positive ou négative, on n'est pas en droit d'en nier la valeur pratique :

— dans la première forme, l'ennemi est connu, sa résistance est évaluée et même si l'on apportait la preuve de la vanité de

ces données de laboratoire, on ne supprimerait pas pour autant une conséquence psychologique qui en découle : c'est-à-dire la conviction très ferme avec laquelle le médecin peut imposer alors au malade les tourments d'un traitement long et pénible.

— dans la seconde forme, on se bat contre un fantôme et si, par surcroît, les signes cliniques de la septicémie sont un peu estompés, il est parfois difficile de prendre le ton de conviction indispensable pour faire admettre une thérapeutique suffisamment intensive.

Beaucoup d'auteurs voient dans ces facteurs psychologiques — certainement un peu flous et échappant par trop à la statistique pour satisfaire pleinement les esprits cartésiens — une des raisons de la gravité particulière des endocardites à hémoculture négative.

Ceci dit, il existe actuellement en matière d'endocardite infectieuse à hémoculture positive :

— des principes généraux qui règlent le choix de l'antibiotique et de la dose adéquate, et

— des indications particulières en fonction du germe.

#### a) Principes généraux.

Le traitement anti-infectieux doit d'une part être commencé le plus tôt possible et d'autre part, reposer sur les données de l'action in vitro des antibiotiques sur le germe, c'est-à-dire de ce qu'on appelle communément l'antibiogramme.

L'établissement de l'antibiogramme demande plusieurs jours de délai et le traitement passera donc par deux phases :

— une première phase de traitement précoce empirique,

— une seconde phase de traitement réadapté en fonction de l'antibiogramme.

##### 1. Traitement précoce empirique.

C'est en tenant compte de la grande sensibilité de la plupart des germes responsables à l'association pénicilline-streptomycine, que beaucoup d'auteurs (Friedberg, Cates et Christie, Donzelot, Herrell, Finland) proposent d'instituer dès que l'on sait que l'hémoculture « pousse » ou même dès que l'on a fait pendant deux ou trois jours les prélèvements nécessaires, un traitement de **2 à 3 millions d'unités de pénicilline et de 2 g. de streptomycine par jour en six injections.**

Lorsque l'on sera en possession des données de l'antibiogramme, deux éventualités pourront se produire :

— ou bien, l'état clinique très satisfaisant incitera à ne rien changer au traitement, l'antibiogramme n'apportera pas d'éléments formels invitant à le modifier et l'on pourra poursuivre.

— ou bien, l'état clinique ne sera pas très encourageant et l'antibiogramme permettra de remanier entièrement la thérapeutique.

## 2. Exploitation pratique des données de l'antibiogramme.

La résistance *in vitro* du germe aux antibiotiques est actuellement étudiée sous deux formes différentes :

— **le pouvoir bactériostatique** qui mesure la capacité de l'antibiotique à inhiber le développement du germe est facilement étudié par les méthodes de diffusion en milieu solide. Mais pour les raisons que nous avons dites, il ne donne qu'une idée dangereusement inexacte sur l'efficacité *in vivo* des antibiotiques peu ou pas bactéricides, du moins pour l'endocardite infectieuse.

— **le pouvoir bactéricide** qui mesure la capacité de l'antibiotique à détruire le germe, est étudié en déterminant la dose d'antibiotique capable de stériliser un milieu liquideensemencé. En pratique, on évalue par un moyen approprié, par exemple, la néphélométrie, **le pourcentage de germes survivants** dans le milieu après 24 ou 36 heures par rapport au nombre de germes ensemencés. On estime que le pouvoir bactéricide est suffisant si ce pourcentage de survivants est égal ou inférieur au 1/10.000 du nombre des germes ensemencés.

C'est le procédé de laboratoire qui permet d'apprécier avec la marge d'erreur la plus réduite, les chances de succès *in vivo* d'un antibiotique.

La notion de synergie et d'antagonisme des antibiotiques entre eux conduit à étudier le **pouvoir bactériostatique et surtout le pouvoir bactéricide des associations**. En pratique, il est inutile d'étudier l'influence des associations sous l'angle du pouvoir bactériostatique, car, nous l'avons vu, Martin, Chabert et Sureau ont montré qu'en matière de bactériostase, les antibiotiques sont toujours synergiques. On étudiera donc uniquement le pouvoir bactéricide des associations et l'on pourra ainsi sélectionner les associations synergiques, c'est-à-dire telles que le même effet bactéricide ou mieux un effet supérieur soit obtenu avec des

doses nettement inférieures à celles de chaque antibiotique pris séparément.

### Comment utiliser, en pratique, les données de l'antibiogramme?

Deux cas peuvent se présenter :

— il existe **un antibiotique ou une association d'antibiotiques entièrement bactéricides à des doses facilement administrables**, sans inconvénients. (Nous ne reviendrons pas sur la correspondance entre la dose et le taux sanguin déjà étudiée pour chaque antibiotique.) Dans ce cas, aucune hésitation n'est possible, c'est cet antibiotique isolé ou cette association qu'il faut utiliser sans retard. Soulignons qu'une telle éventualité est dans l'immense majorité des cas obtenue avec la pénicilline, la streptomycine, ou une association comprenant l'un de ces deux corps.

— l'antibiogramme laisse le **choix entre, d'une part, un antibiotique ou une association entièrement bactéricide à des doses difficilement utilisables**, soit pour des raisons pratiques, soit à cause de la toxicité de corps, comme la néomycine ou la bacitracine, et d'autre part **un antibiotique peu bactéricide mais bactériostatique à très petites doses**. Dans ce cas, nous pensons qu'il faut donner la préférence à l'association bactéricide si elle reste pratiquement possible, ce qui est presque toujours le cas pour la pénicilline et la streptomycine, mais non pour la bacitracine et la néomycine. Si l'on donne la préférence au bactériostatique, on ne devra pas se faire trop d'illusion sur le risque très grand de rechute précoce à l'arrêt du traitement, même si le résultat clinique a semblé tout à fait satisfaisant pendant la période d'administration de l'antibiotique. Mais ce n'est pas là, tant s'en faut, une règle absolue et nous voudrions donner un exemple qui illustre bien **l'action éventuellement curatrice d'un bactériostatique électivement actif**.

F.... Georges (obs. S 329).

Endocardite infectieuse à entérocoque greffée sur une très discrète insuffisance mitrale ancienne. Le traitement est entrepris d'abord sans contrôle bactériologique. On enregistre les échecs successifs de la streptomycine utilisée seule ou associée à l'auréomycine, de l'auréomycine utilisée à la dose de 2 g. par jour pendant 20 jours, de l'association pénicilline-streptomycine aux doses journalières de 5 millions et de 3 g. pendant 13 jours. L'étude des résistances du germe aux divers antibiotiques révèle alors :

— l'inefficacité de la pénicilline et de la streptomycine aux concentrations thérapeutiques ;

— la sensibilité du germe à la chloromycétine à la dose de 1,5  $\gamma$ , à l'auréomycine à la dose de 0,7  $\gamma$ , à la **terramycine à la dose de 0,25  $\gamma$** .

La nette activité bactériostatique de la terramycine à faible concentration incite alors à utiliser cet antibiotique qui est administré à la dose de **2,5 g. par jour pendant 64 jours**. Ce traitement amène la **guérison** qui se maintient depuis trois ans et demi.

## b) Indications particulières en fonction du germe.

Bien que les principes généraux que nous venons de rappeler suffisent en pratique à diriger le traitement quel que soit le microbe, il est intéressant d'étudier leur application au traitement des diverses formes bactériologiques de l'endocardite infectieuse.

Nous allons donc passer en revue le traitement des maladies d'Osler dues au streptocoque, à l'entérocoque, au staphylocoque et aux autres germes si variés, mais si rares en pratique que l'on peut rencontrer, ce qui nous permettra de souligner, au passage, quelques particularités évolutives à incidence thérapeutique de ces formes bactériologiques.

### I. Streptocoque.

Au cours de l'endocardite infectieuse, le streptocoque rencontré avec la plus grande fréquence est certainement le streptocoque viridans ou streptocoque du type  $\alpha$ . D'autres streptocoques du type  $\beta$  et  $\gamma$ , beaucoup plus rares, ont un comportement analogue et dans ce groupe nous faisons donc rentrer ces trois types de streptocoques ; nous étudierons, au contraire, isolément le comportement de l'entérocoque ou streptocoque du type  $\delta$ .

Cates et Christie, sur 408 cas, ont 87 % de streptocoques viridans et 7 % d'autres streptocoques non hémolytiques. Libman et Friedberg (1941) donnent également 90 % de streptocoques non hémolytiques.

Le Bozec, sur 134 cas, à hémoculture positive, a isolé 67 streptocoques viridans, 43 streptocoques anhémolytiques et 2 streptocoques hémolytiques, soit un pourcentage de 83 % de streptocoques.

Il nous a paru intéressant d'étudier parallèlement la résistance in vitro, le traitement utilisé et la réponse clinique obtenue pour les 27 streptocoques isolés des 42 cas à hémoculture positive que nous avons réunis :

TABLEAU V

Etude comparée de la sensibilité aux antibiotiques et spécialement à la pénicilline, du traitement et du résultat clinique pour 18 souches de streptocoques isolés au cours de l'endocardite infectieuse

| N°<br>Obs. | P     | Sensibilité (1) |     |    |    |      | Autres<br>antibiot. | Traitement                                                                                | Résultat                          |
|------------|-------|-----------------|-----|----|----|------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|            |       | S               | A   | T  | Ch | E    |                     |                                                                                           |                                   |
| S 91       | 0,005 | 0,005           |     |    |    |      |                     | Pénicilline 1 M. X 47 j.                                                                  | Guérison.                         |
| S 151      | 0,01  | 60              |     |    |    |      |                     | Pénicilline 1 M. X 30 j.                                                                  | Guérison.                         |
| S 42       | 0,02  | 1               |     |    |    |      |                     | 1. Pénicilline 0,4 M. X 21 j.<br>2. Pénicilline 1 M. X 29 j.                              | Rechute.<br>Guérison.             |
| S 132      | 0,045 | 1               |     |    |    |      |                     | Pénicilline 2 M. X 13 j. +<br>5 M. X 20 j.                                                | Guérison.                         |
| S 172      | 0,1   |                 |     |    |    |      |                     | Pénicilline 5 M. X 11 j. +<br>2 M. X 18 j.                                                | Guérison.                         |
| S 656      | 0,1   | 9               | 8   | 3  | 6  | 0,2  | Magna-<br>mycine 2  | Pénicilline 4 M. X 22 j. +<br>8 M. X 28 j.                                                | Guérison.                         |
| 2555       | 0,1   | 50              | 1,5 | 5  | 3  |      |                     | Pénicilline 12 M. + Au-<br>réomycine 2 gr. X 30 j.                                        | Guérison.                         |
| S 425      | 0,1   | 10              | 1   | 1  | 1  |      |                     | 1. Terramycine 2 g X 40 j.<br>2. Terramycine 3,5 g X 30 j.<br>3. Pénicilline 5 M. X 25 j. | Rechute.<br>Rechute.<br>Guérison. |
| Bou...     | 0,1   | 9               | 1,5 | 3  | 3  | 0,05 | Bacitra-<br>cine 1  | Pénicilline 8 M. X 35 j.                                                                  | Guérison.                         |
| V 425      | 0,15  |                 |     |    |    |      |                     | Pénicilline 2 M. X 21 j.                                                                  | Guérison.                         |
| S 12       | 0,2   |                 |     |    |    |      |                     | 1. Pénicilline 1 M. X 21 j.<br>2. Pénicilline 5 M. X 21 j.                                | Rechute.<br>Guérison.             |
| S 522      | 0,4   | 12              | 12  | 3  | 3  |      |                     | Pénicilline 3 M. + Terra-<br>mycine 2,5 X 33 j.                                           | Guérison.                         |
| S 606      | 0,4   | 50              | 25  | 25 | 25 |      |                     | Pénicilline 3 M. X 47 j.                                                                  | Guérison.                         |
| 2805       | 0,5   | 50              | 8   | 8  | 15 | 0,3  |                     | 1. Terramycine 2 g. X 8 j.<br>2. (Péni. 28 M. + Strep-<br>tomyc. 2,5) X 42 j.             | Echec.<br>Guérison.               |
| S 8        | 0,6   |                 |     |    |    |      |                     | Pénicilline 10 M. X 21 j.                                                                 | Guérison.                         |
| S 511      | 0,8   | 50              | 25  | 4  | 25 |      |                     | Pénicilline 5 M. X 13 j. +<br>(Péni. 5 M. + Terra 2 g)<br>X 11 j.                         | Guérison.                         |
| M 3297     | 1     | 10              | 8   | 8  | 13 | 1    |                     | (Péni. 16 M. + Strepto.<br>2 g + Erythro. 2,4 g) X<br>36 j.                               | Guérison.                         |
| S 142      | 6     |                 |     |    |    |      |                     | 1. Pénicilline 5 M. à 25 M.<br>2. Streptomycine 3 g X<br>28 j.                            | Echec.<br>Guérison.               |

(1) Lire, pour P : Pénicilline, S : Streptomycine, A. : Auréomycine, T : Terramycine, Ch : Chloromycétine, E : Erythromycine. La sensibilité est exprimée en unités ou en gammas suivant les cas.

Pour 18 cas, nous possédons des renseignements plus ou moins précis sur la résistance in vitro du germe aux antibiotiques et notamment dans tous les cas à la pénicilline (tableau V).

Nous n'avons rencontré que **deux germes sur 18 présentant une résistance supérieure ou égale à 1 unité de pénicilline**. La pénicilline, chaque fois que nous possédons des dosages de comparaison, est apparue l'antibiotique le plus efficace in vitro.

A cette sensibilité in vitro a correspondu une excellente réponse clinique au traitement pénicillinique :

— En effet, **les 16 cas moyennement ou très sensibles ont tous été guéris par le traitement à la pénicilline généralement utilisée seule**. Les deux cas peu sensibles à la pénicilline ont été guéris, l'un par un traitement à la streptomycine, après échec net de la pénicillinothérapie intensive, l'autre par un traitement mixte associant pénicilline, streptomycine et érythromycine.

En somme, **le seul échec patent de la pénicillinothérapie a été rencontré en face du germe le moins sensible à la pénicilline**.

Nous n'avons enregistré que deux rechutes à la suite de traitements pénicillinniques insuffisants : l'un de 0,4 million par jour en face d'un germe sensible à 0,02 unité in vitro, l'autre de 1 million par jour en face d'un germe sensible à 0,2 unité. La reprise d'un traitement à doses journalières plus élevées a entraîné la guérison définitive dans les deux cas. Ce fait, de même que la comparaison des résistances in vitro et des doses utilisées dans les cas guéris sans rechute, nous amène à confirmer les doses quotidiennes proposées par Friedberg en fonction de la résistance du germe (voir chapitre Pénicilline).

Enfin, le seul cas (S 425) où nous avons utilisé la terramycine à doses moyennes (2 g.), puis fortes (3,5 g.), a rechuté deux fois malgré l'excellent pouvoir bactériostatique in vitro de cet antibiotique et n'a finalement guéri que par la pénicillinothérapie.

Parmi les 9 cas pour lesquels nous ne connaissions pas la résistance du germe in vitro (tableau VI), nous n'avons enregistré que quatre guérisons par le traitement pénicillinique et cinq guérisons au total. Deux décès, il est vrai, ont été provoqués par des complications intercurrentes sans que l'on puisse apprécier l'action de la thérapeutique sur l'élément infectieux. Il ressort néanmoins de cette confrontation que **nous avons obtenu des résultats thérapeutiques nettement moins bons dans les 9 cas traités en aveugle**

TABLEAU VI

**Etude comparée du traitement et du résultat clinique pour 9 souches de streptocoques isolés au cours de l'endocardite infectieuse**

| N° Obs. | Traitement                                                                                                            | Résultat                                                                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| S 67    | 1. Pénicilline 0,5 M. $\times$ 5 j. + 1 M. $\times$ 15 j.<br>2. Pénicilline 2 M. $\times$ 13 j. + 5 M. $\times$ 10 j. | Echec.<br>Guérison.                                                        |
| S 72    | Pénicilline 15 M. au total.                                                                                           | Guérison.                                                                  |
| S 92    | Pénicilline 1,5 M. $\times$ 30 j.                                                                                     | Guérison.                                                                  |
| S 209   | 1. Pénicilline 165 M. au total.<br>2. Streptomycine 2,5 g. $\times$ 30 j.                                             | Echec.<br>Echec.                                                           |
| S 253   | Pénicilline 2 M. $\times$ 30 j.                                                                                       | Guérison.                                                                  |
| S 316   | (Pénicilline 5 M. + Streptomycine 2 g.) $\times$ 10 j.                                                                | Mort par hémorragie méningée.<br>Résultat incertain sur l'état infectieux. |
| V 672 * | 1. Pénicilline 2 M. $\times$ 30 j.<br>2. (Terramycine 2 g. + Auréomycine 2 g.) $\times$ 30 j.                         | Echec.<br>Guérison.                                                        |
| V 608   | Pénicilline 4 M. par jour.                                                                                            | Choc mortel.                                                               |
| V 382   | 1. (Pénicilline 4 M. + Streptomycine 2 g.) $\times$ 25 j.<br>2. (Chloromycétine 3 + Streptomycine 2 g.) $\times$ 9 j. | Echec.<br>Echec. Mort dans l'infection.                                    |

sans le secours de l'antibiogramme (4 morts sur 9) que dans les 18 cas traités d'après les données du laboratoire (aucun échec dans la cure du syndrome infectieux).

Notre étude concorde avec les travaux de la plupart des auteurs. La résistance à la pénicilline des souches de streptocoques responsables d'endocardites infectieuses varie, en effet, pour Loewe de 0,007 à 0,5 unité, pour Goerner et coll. de 0,02 à 0,05, pour Mokotoff de 0,015 à 0,08, pour Dawson et Hunter de 0,008 à 0,14, pour Meads et coll. de 0,008 à 0,03, pour Hamburger et Muething de 0,006 à 0,06. D.C. Levinson, G.C. Griffith et H.E. Pearson notent que, sur 46 streptocoques responsables d'endocardite infectieuse, 37 sont sensibles à moins de 0,8 unité de pénicilline in vitro et 9 ont une sensibilité variant de 1,5 à 25 unités de pénicilline. Enfin, Cates et Christie confirment ces chiffres sur un énorme matériel de 392 streptocoques.

Donc, en règle, les endocardites infectieuses à streptocoques sont sensibles à la pénicilline.

Hamburger et Muething, D.C. Levinson et coll. confirment également que la pénicilline est le plus souvent l'antibiotique le plus efficace sur ce germe. Ces deux derniers auteurs insistent sur la concordance entre la sensibilité in vitro et les résultats du traitement.

Le traitement de l'endocardite infectieuse à streptocoque peut se schématiser ainsi en tenant compte des données que nous avons rassemblées :

L'étude de la résistance in vitro confirme presque toujours que la pénicilline est l'antibiotique le plus efficace. On prescrira donc une dose journalière de pénicilline établie d'après l'échelle de Friedberg. Si le germe résiste à une résistance comprise entre 1 et 10 unités de pénicilline, on utilisera néanmoins encore la pénicilline mais à doses très fortes, supérieures à 10 millions par jour. On aura alors avantage à utiliser la voie intra-veineuse. De plus, du fait de l'habituelle synergie entre la pénicilline et la streptomycine, — dont on demandera confirmation au laboratoire — on ajoutera une dose quotidienne de 2 à 3 g. de ce dernier antibiotique.

Nous pensons que les endocardites infectieuses à streptocoque qui résistent à un traitement ainsi conduit font figure d'exception.

Ce n'est donc qu'en cas d'échec dûment constaté de la pénicilline qu'on utilisera d'autres antibiotiques en fonction de l'étude de l'action bactéricide des diverses associations.

## 2. Entérocoque.

Le traitement de l'élément infectieux de l'endocardite infectieuse à entérocoque pose un problème infiniment délicat et même presque insoluble dans quelques cas.

- L'incidence de l'entérocoque est assez diversement appréciée, bien que nettement plus faible que celle des autres streptocoques.

Nous avons trouvé ce germe 11 fois sur 42 cas d'endocardite infectieuse à hémoculture positive. Ce pourcentage de 26 % n'a d'ailleurs qu'une valeur très approximative car il repose sur une série beaucoup trop courte.

A. Merzweiler, A.M. Walter et L. Heilmeyer, parmi plus de 380 germes isolés ont rencontré l'entérocoque dans 6,8 % des cas environ. D'autres auteurs allemands (Schoen et Fritze, Germer) font varier la fréquence de cette éventualité de 20 à 40 % des cas. Catés et Christie, sur 408 germes, n'ont isolé que deux entérocoques.

Hobley et Lippman obtiennent un pourcentage de 2 % environ. Le Bozec, rapportant les résultats des recherches bactériologiques dans les 134 cas à hémoculture positive de la statistique de Donzelot, relève 15 cas à entérocoque, soit 11,2 % environ.

Enfin, sur de larges séries, Sirota (1947) et Loewe (1951) fixent la fréquence à 3,2 et 3,8 %.

Ainsi, **la marge de fréquence fixée par ces statistiques est comprise entre 1 et 40 %**. Ces variations énormes tiennent probablement à deux causes :

— l'entérocoque est parfois difficile à identifier correctement, et des critères bactériologiques différents ont été retenus dans ce but par les différents auteurs ;

— la porte d'entrée de l'entérocoque est souvent génito-urinaire et certains modes de recrutement des malades envoyés en cardiologie peuvent éliminer ou au contraire rassembler électivement les endocardites infectieuses dues à ce germe.

• Quelle que soit sa fréquence réelle, l'endocardite infectieuse à entérocoque mérite bien une étude à part car elle pose parfois les plus difficiles problèmes.

— Nous avons pu effectuer une confrontation entre les données bactériologiques et thérapeutiques à propos de 11 entérocoques que nous avons isolés (tableau VII).



| N° Obs.                    | Sensibilité (1)     |                   |                      |                  |                    | Autres antibiotiques                                        | Traitement                                                                                                          | Résultat                                                               |
|----------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                            | P                   | S'                | A                    | T                | Ch                 | E                                                           |                                                                                                                     |                                                                        |
| Mme Car.                   | 5                   | 70                | 70                   | 70               | 20                 | 2                                                           | 1. Pén. 20 M. + Strepto. 3) X 16 j.                                                                                 | Echec.                                                                 |
| 11-6-54                    | 3<br>0,01 %         | 10<br>100 %       | 5<br>10 %            | 5<br>10 %        | 15<br>100 %        | Associations :<br>PS 0,01 %<br>PC 0,01 %<br>PA Antagonisme. | 2. Séqua. 3 gr. X 14 j.<br>3. Pén. 30 M. X 21 j. + Erythrom. 1,5 X 14 j.                                            | Echec.<br>Apyrexie puis rechute au bout de 2 j.                        |
| 13-7-54                    | 10<br>0,01 %        | 5<br>100 %        | 5<br>10 %            | 5<br>10 %        | 15<br>100 %        |                                                             |                                                                                                                     |                                                                        |
| 17-9-54                    | 10<br>0,1 %         | 10<br>100 %       | 5<br>100 %           | 5<br>100 %       | 15<br>100 %        | E 3 Séq. 4<br>0,1 % 100 %                                   | 4. (Pén. 40 M. + Strepto. 2) X 23 j.<br>+ (Pén. 60 M. + Strepto. 2) X 7 j.                                          | Guérison.                                                              |
| S 595<br>5-8-52<br>24-4-53 | 15<br>5             | 18<br>50          | 30<br>8              | 32<br>7          | 28<br>7            |                                                             | 1. Aur. 1,5 X 15 j. + Pén. 0,5 X 15 j.<br>2. (Terr. 2, Pén. 2, Strepto. 1) X 28 j.                                  | Echec.<br>Apyrexie.<br>Rechute.                                        |
| 10-7-53                    | 3,5<br>5            | 50<br>50          | P 1,75 + S 1,75<br>5 | 6<br>10          | 1<br>1             |                                                             | 4. (Chlor. 2,5 + Terr. 2) X 10 j. + (Strepto. 2<br>+ Terr. 1) X 6 j.                                                | Apyrexie.<br>Rechute.                                                  |
| 14-8-54                    | > 25<br>5<br>0,01 % | 250<br>5<br>100 % | > 15<br>5<br>100 %   | 10<br>5<br>100 % | 100<br>15<br>100 % | PS : synergie                                               | 6. (Pén. 24 + Strepto. 2) X 13 j. + (Pén. 24<br>+ Strepto. 1) X 16 j.                                               | Pénicillinémie de 2,8<br>à 5,6 U. 15 j.<br>Apyrexie 15 j.<br>Rechute.  |
|                            |                     |                   |                      |                  |                    | Toutes les autres associations sont antagonistes            | 3. (Pén. 24 + Strepto. 2) X 11 j. + Erythr.<br>2 gr. X 47 j.                                                        | Choc après perfusion.<br>Apyrexie.<br>Rechute.                         |
|                            |                     |                   |                      |                  |                    |                                                             | 12. Spir. 4 gr. X 13 j. + 6 gr. X 7 j. + (Pén.<br>40, Strepto. 2) 1,5 X 20 j. + (Pén. 60,<br>Strepto. 2) 1,5 X 8 j. | Echec.<br>Pénicillinémies 60, 61,<br>122, 61, 31, 31 unités<br>par cc. |

(1) Lire pour P : Pénicilline, S : Streptomycine, A : Auréomycine, T : Terramycine, Ch : Chloromycétine, E : Erythromycine, Spir. : Spiramycine.  
Le résultat des associations in vitro est exprimé en pourcentage de germes survivants.

Ainsi, sur 11 cas traités, 7 ont été débarrassés du syndrome infectieux, trois sont morts dans un tableau septicémique et un a rechuté à plusieurs reprises et le traitement se poursuit.

Dans les cas heureux, comme dans les cas qui se soldent par un échec, **la fréquence des rechutes domine l'évolution traitée :**

— 3 guérisons seulement ont été obtenues par le traitement d'attaque.

— dans les 4 autres cas guéris, il s'est produit de deux à trois rechutes avant la disparition définitive de l'élément infectieux.

— le cas qui continue à évoluer a présenté plus de dix rechutes en 32 mois !

La pénicilline employée seule a permis d'obtenir deux guérisons (obs. S 66 et S 295), les germes étant sensibles alors à 0,03 et 0,5 unités de pénicilline in vitro. Dans deux autres cas (obs. S 329 et S 388), c'est l'antibiotique électivement actif in vitro, c'est-à-dire la terramycine (0,25 unité in vitro), et l'auréomycine (0,8 unité in vitro) qui a permis de réaliser la cure après échec de la pénicilline et de l'association pénicilline-streptomycine.

Dans l'observation Cav..., les échecs de l'érythromycine pourtant douée d'un fort pouvoir bactériostatique in vitro, et de l'association pénicilline-streptomycine ont été suivis du succès de l'association streptomycine-terramycine, nettement bactéricide in vitro.

Enfin, dans l'observation S 689, c'est l'association pénicilline-streptomycine-érythromycine qui a obtenu d'emblée la guérison.

L'étude de deux cas provoqués par des germes particulièrement résistants nous apprend l'inefficacité des antibiotiques bactériostatiques, comme l'érythromycine et la spiramycine, employés seuls. Il s'agit-là de deux germes qui ne répondent, de façon durable, qu'à l'association pénicilline-streptomycine à doses énormes, capable alors d'obtenir une guérison définitive dans un cas, temporaire dans un autre et toujours suivie jusqu'à présent de rechutes, malgré l'obtention de taux sanguins contrôlés nettement bactéricides (30 à 120 unités de pénicilline pour des germes détruits par 5 à 10 unités de cet antibiotique). On notera au passage que la guérison a été obtenue dans le cas dont le germe était le plus résistant et qui avait pourtant été traité avec des doses un peu plus faibles.

La plupart des publications qui abordent le problème des endocardites rebelles au traitement font mention d'endocardites infectieuses à entérocoques.

Cates et Christie, et Garrod soulignent l'échec des bactériostatiques et préconisent l'association pénicilline-streptomycine à fortes doses.

Beckwith, Donzelot, C.K. Friedberg, Th.N. James, M. Morin et coll., P. Nesvadba défendent le même point de vue en se référant surtout à de « mauvais cas » de germes très résistants in vitro et in vivo.

B. Zweifler et coll. préconisent pourtant la pénicillinothérapie isolée mais à doses massives.

Tous soulignent la **discordance entre la sensibilité fréquente in vitro de l'entérocoque aux antibiotiques bactériostatiques et l'échec habituel de ces corps employés seuls**, ce qui revient à dire que l'appréciation du pouvoir bactériostatique ne donne pas une vue exacte des possibilités thérapeutiques réelles.

Quelques auteurs, notamment J.F. Flanders, L.S. Mac Gee, E.G. Scott, rapportent des succès ou demi-succès obtenus pourtant par l'auréomycine et autres bactériostatiques.

Nous ne saurions mieux faire, en guise de synthèse, que de rapporter le point de vue de Fred Sigiérier : cet auteur, étudiant 14 endocardites infectieuses à entérocoques, qu'il a traitées personnellement, les classe en quatre groupes :

— dans un premier groupe de 4 observations, la guérison a été obtenue par l'utilisation d'un antibiotique électivement actif in vitro, c'est-à-dire trois fois l'auréomycine et une fois la terramycine.

— dans un deuxième groupe de 3 observations, le germe résistait à tout antibiotique in vitro et tout traitement a été inopérant.

— dans un troisième groupe de 6 observations, le germe résistant à la pénicilline était sensible à l'auréomycine, mais cet antibiotique n'a provoqué in vivo que des rémissions remarquables suivies à tout coup de rechutes précoces.

— dans une observation enfin, un germe sensible à certains bactériostatiques, résistant à de grosses doses de pénicilline, mais sur lequel seules de très fortes doses de pénicilline-streptomycine exerçaient un effet bactéricide total, a été détruit par un très gros traitement pénicillino-streptomycinique.

La conclusion pratique est donc la suivante :

**Le traitement des endocardites infectieuses à entérocoques doit éviter, avant tout, un gros écueil : celui des rechutes répétées.** Il convient donc, là plus qu'ailleurs, d'établir le traitement en fonction de l'étude du pouvoir bactéricide. Cette étude amènera, presque toujours, à prescrire d'emblée un traitement associé pénicillino-streptomycine à des doses plus fortes que ne le voudrait le calcul habituel en fonction de la résistance, c'est dire que **le traitement d'attaque sera, en règle, égal ou supérieur à 20 millions d'unités de pénicilline et 2 g. de streptomycine en perfusion intra-veineuse continue.**

Si ce traitement échoue ou aboutit à une rechute ou si d'emblée un autre antibiotique bactériostatique semble très particulièrement actif, on sera amené à **utiliser à doses maxima et très prolongées cet antibiotique privilégié.**

Si ce traitement échoue, on procédera à une nouvelle étude du pouvoir bactéricide des associations qui aboutira quelquefois à **l'utilisation d'une nouvelle association bactéricide cliniquement imprévisible** et le plus souvent, à **l'emploi de doses maxima de pénicilline et de streptomycine associées**, jusqu'à la dose quotidienne de 100 millions d'unités de pénicilline qu'il faudra atteindre avant d'accepter l'échec (si tant est qu'on puisse l'accepter !).

Cette ligne de conduite a l'avantage de limiter à deux ou trois, les cures successives et d'éviter ainsi le gros écueil que constitue du point de vue psychologique pour le malade et pour le médecin, la succession désespérante de cinq ou dix rechutes.

On ne peut se dissimuler enfin que **quelques endocardites infectieuses à entérocoques semblent actuellement au-dessus des ressources des traitements les plus énergiques et les mieux étudiés.**

### 3. Staphylocoque.

L'endocardite infectieuse à staphylocoque occupe le second ou le troisième rang dans l'ordre de fréquence des endocardites infectieuses à hémoculture positive : cette fréquence, calculée par rapport au total des cas à hémoculture positive, est de

- 1,7 % pour Cates et Christie (408 cas),
- 2,8 % pour A. Merzweiler et coll. (plus de 380 cas),
- 2,2 % pour Donzelot et coll. (134 cas).

Dowling et coll. estiment, sans citer de chiffres précis, que cette fréquence est dans un rapport de 1 à 2,6 avec celle du streptocoque, qu'elle est en augmentation actuellement et attribuent cette recrudescence relative à la multiplication des injections intra-veineuses d'anesthésiques et de calmants à base de morphine.

Nous-mêmes avons relevé 3 cas d'endocardite infectieuse à staphylocoque sur 42, soit 7 % environ. Ces trois cas se sont soldés par deux succès (obs. S 288 et S 403) à la suite, soit d'un traitement pénicilliné strict, soit d'un traitement pénicillino-streptomycinique et par un échec d'un traitement pénicilliné puis pénicillino-streptomycinique.

G.C. Griffith et D.C. Levinson ont guéri 6 cas d'endocardite infectieuse à staphylocoque sur 18. Les échecs ont été consécutifs à des traitements pénicilliniques intensifs. Les guérisons ont été obtenues par un traitement à la pénicilline ou à l'auréomycine ou associé. Ils ont constaté une bonne concordance entre les données du laboratoire et les résultats cliniques. Ils soulignent en particulier le parallélisme entre la forte résistance de dix souches sur quinze à la pénicilline et l'échec habituel de cet antibiotique.

H.F. Dowling et coll., analysant (1952) 25 cas traités par les antibiotiques, enregistrent une mortalité de plus de 50 % malgré l'emploi large à la fois de pénicilline et des autres antibiotiques. Ils préconisent un traitement initial de 12 millions d'unités de pénicilline par jour au moins avant que soient connus les résultats de l'antibiogramme.

Friedberg et Bada ont rapporté un cas de guérison grâce à la bacitracine après l'échec de la pénicilline, de l'auréomycine et du chloramphénicol, et C.E. Reed et Wellman, un cas de guérison grâce à la néomycine.

En fait, de ces travaux et d'autres encore (Pillsburg et Fiese, Djordjevic, Sédallian et coll., H. Matthew, Donzelot, Kaufmann et P. Montouchet, Hamburger et Muething, Fritze et Nasse, Fischer et Germer) il est très difficile de tirer une conclusion homogène et en particulier d'isoler un antibiotique privilégié.

Cela tient à différents facteurs. Les séries sont trop courtes. Les traitements sont peu homogènes. On manque de point de comparaison. Surtout, il semble bien que la résistance des staphylocoques aux antibiotiques se modifie sans cesse, à mesure que

se vulgarisent de nouveaux antibiotiques; ainsi, la pénicilline, merveilleusement active au début, est aujourd'hui très souvent inefficace.

Le traitement des endocardites infectieuses à staphylocoques ne peut être schématisé. L'antibiotique ou l'association d'antibiotiques la plus efficace in vitro sera administrée d'emblée. Les doses utilisées seront très fortes, beaucoup plus fortes que les doses théoriquement actives pour tenir compte de la gravité particulière de ce type d'endocardite infectieuse.

#### 4. Autres germes.

— 5 à 10 % au plus des endocardites infectieuses sont provoquées par des microbes ne faisant pas partie du groupe streptococque et cette proportion diminue encore si l'on envisage séparément le cas du staphylocoque. C'est ainsi que Cates et Christie ne trouvent que 5 germes autres que les streptocoques, entérocoques et staphylocoques (3 *hemophilus influenzae*, 1 pneumocoque, 1 *bacteria foecalis alcaligenes*) sur 408 microbes isolés, soit 1,2 %.

De même, Donzelot n'a eu à traiter que 3 endocardites infectieuses de cette catégorie (1 pneumocoque, 1 streptobacillus moniliformis, 1 Friedlander) sur 134 endocardites infectieuses à hémoculture positive, soit 2,2 %.

— On sait que pratiquement, il n'y a pas de germe qui n'ait été cité ici ou là comme susceptible de provoquer une endocardite infectieuse. Friedberg classe ces germes rarement en cause en deux groupes :

— dans un premier groupe, entrent les microbes qui doués d'un faible pouvoir pathogène sont des saprophytes habituels de l'organisme humain et qui sont capables de causer exceptionnellement une endocardite infectieuse sur un terrain valvulaire favorable à la greffe.

— dans un deuxième groupe, entrent des microbes dotés d'un pouvoir pathogène considérable, mais qui n'existant pas normalement chez l'homme à l'état saprophyte, ne peuvent entraîner une endocardite infectieuse que s'ils sont introduits dans la circulation grâce à des conditions étiologiques favorables.

Dans le premier groupe, on peut citer certains germes du type *Neisseria* (*N. Catarrhalis*, *N. Flavus*, *N. Pharyngis sicca*) et des

Corynebactéries ou bacilles diphtéroïdes, saprophytes communs de la cavité buccale, des voies respiratoires et du tractus génital.

Le second groupe est plus vaste et nous citerons en particulier le Pneumocoque, le Gonocoque, le Méningocoque, les Brucella, les Monilia parakrusei, l'Erysipelothrix rhusiopathiæ, le Streptobacillus moniliformis, le Spirillum minus, le Bacillus Coli, le Proteus, le Pseudomonas æruginosa (Bacille pyocyanique) ; le Bacille de Friedlander, les Salmonella, les Clostridia, le Micrococcus tetragenus, le Bacillus Fusiformis.

Enfin, certaines mycoses peuvent être responsables en particulier Actinomyces bovis et Histoplasma capsulatum.

Cette énumération ne prétend, en aucune façon, être exclusive. A plus forte raison, nous n'avons pas l'intention d'envisager le traitement de toutes ces formes bactériologiques exceptionnelles de l'endocardite infectieuse. Tout au plus, essaierons-nous de rappeler rapidement quelques expériences thérapeutiques rapportés dans la littérature depuis l'introduction des antibiotiques.

— Les endocardites infectieuses à **Neisseria** sont provoquées soit par le gonocoque ou le méningocoque, soit par des germes habituellement saprophytes, comme Neisseria catarrhalis et Neisseria flara. Le traitement pénicillino-sulfamidé ou pénicillinique seul a donné des résultats généralement favorables (K. Dorset et coll., W.T. Matlage, W. Myers), parfois défavorables (A. Orsini et coll.) malgré l'utilisation consécutive d'autres antibiotiques (chloromycétine, terramycine). Mais l'on doit tenir compte dans l'interprétation des échecs de la survenue habituelle de ces endocardites dans le cadre d'une grande septicémie à multiples localisations graves, en particulier méningées.

— Les endocardites infectieuses à **Corynebactéries**, c'est-à-dire à bacille de Loeffler, et surtout à bacilles diphtérimorphes, réagissent mal en général à la pénicilline utilisée seule (J.R. Almklov et A.E. Hansen, J. Zendel et A. Lubart, C. Pike, A. Schuback et coll.).

Certains auteurs ont donc utilisé avec succès soit l'association pénicilline-streptomycine (A.P. Prévot, F. Siguier et coll.), soit la bacitracine seule après échec des autres antibiotiques (J.F. Zendel, et A. Lubart).

— A.J. Hawe et Hughes ont traité sans succès définitif une endocardite infectieuse due à **Chromobacterium prodigiosum**

résistant in vitro à la pénicilline et à l'auréomycine, sensible à la chloromycétine et à la streptomycine. A la lumière de leur expérience et de celle de Patterson, ils conseillent comme antibiotiques de choix la chloromycétine et la néomycine.

— Certains bacilles anaérobies, Gram négatif, non sporulés, faisant partie de la tribu des **Bactéroideæ** dans la classification de Bergey et de la famille des Sphérrophoraceæ dans la classification de Prévot, identifiables à *Bacillus fusiformis* et à *Bacillus funduliformis* ou seulement voisins, peuvent provoquer des endocardites qui ont d'abord semblé résister aux premiers antibiotiques et en particulier à la pénicilline et à la streptomycine (Beigelman et coll., Cressy et coll., Smith W.E. et Ropes M.W., Foley, Wallach et Pomerantz). Plus récemment, L.A. Rantz a obtenu une guérison dans un cas ayant résisté à la pénicilline et à l'auréomycine, grâce à un fort traitement par la terramycine longuement prolongé (66 jours).

— Les endocardites infectieuses **brucellosiques** réagissent comme les autres localisations viscérales de la fièvre de Malte à divers antibiotiques utilisés seuls ou en association : streptomycine, auréomycine, terramycine, chloromycétine. Mais elles gardent malgré tout une gravité particulière (R. Crosnier et Tabusse, R.T. Beebe et J.K. Meneely, A. Andreone, F. Dudley Hart et coll.).

— L'endocardite infectieuse à **Micrococcus tétragène** (*Gaffkya tetragena*) exceptionnelle, n'a réagi dans un cas de R.D. Boynton ni à la pénicilline, ni à la streptomycine, et le germe devint rapidement résistant à ces deux antibiotiques.

— L'endocardite infectieuse à **Pneumocoque** a été traitée surtout (E. Appelbaum et coll., G. Gelin et coll., Le Bozec) par la pénicilline et la sulfadiazine avec peu de succès bien que le germe, dans le cas rapporté par Le Bozec, ait été sensible à 0,5 unité de cet antibiotique. Mais cette forme bactérienne souvent secondaire à la pneumonie a une marche très aiguë et pose des problèmes thérapeutiques qui ne se résument pas à établir des dosages adéquats d'antibiotiques.

— L'endocardite infectieuse à **Bacille de Pfeiffer** (*Hemophilus influenzae* et *parainfluenzae*) est surtout sensible à la streptomycine qui a donné des succès à divers auteurs (H. Collomb et coll., J.G. Goudje et C.P. Lowther, W.S. Middleton, J. Mulder et coll.) et

à la terramycine et à l'auréomycine (Herrell). Il s'agit souvent dans ce type d'endocardite infectieuse d'infection mixte associant le Bacille de Pfeiffer et un autre germe (en général streptocoque viridans) sans qu'on puisse dire s'il s'agit ou non d'une coïncidence.

— Des endocardites infectieuses à **Salmonella variées** ont été traitées par divers auteurs (De Swiet, E.R. Kurz et coll., A. Mac Fadzean, A. Stampe et N. Baroody, A.M. Thomas, A. Berengo).

Bien que la streptomycine puis la chloromycétine aient considérablement amélioré le pronostic, cette forme reste très grave à cause de la tendance marquée à rechuter indéfiniment.

— L'endocardite infectieuse à **Escherichia aerobacter** s'est révélée pour C.S. Wallace très résistante à la pénicilline, la streptomycine et la bacitracine et très sensible à la polymyxine dont l'emploi a entraîné des accidents toxiques très vite mortels.

— L'endocardite infectieuse à **Escherichia Coli** reste très grave malgré tous les antibiotiques. M. Morrin et coll., A.G. Smith, M.S. Hoffmann et coll., qui ont obtenu avec la terramycine des rechutes répétées, suivies de la mort, estiment que le pronostic est toujours à peu près fatal. L'auréomycine a donné à C.M. Ross et coll. une guérison bactériologique suivie de la mort dans l'insuffisance hépatique.

— L'endocardite infectieuse à **Bacille de Friedlander** (*Klebsiella pneumoniae*) est susceptible de réagir à de très fortes doses de pénicilline (50 millions par jour) (Le Bozec).

— L'endocardite infectieuse à **Bacillus proteus** a bénéficié (Taniguchi) de l'utilisation de la pénicilline et de la chloromycétine qui sont, en général, les deux antibiotiques les plus actifs contre ce germe.

— L'endocardite infectieuse à **Streptobacillus moniliformis** a été d'abord considéré comme fatale malgré les antibiotiques (M. Legrand et coll., Dormer et coll.). Néanmoins, E.S. Petersen et coll., Le Bozec ont obtenu des guérisons soit grâce à de fortes doses de pénicilline, soit grâce à un traitement massif à la pénicilline suivi d'un traitement à l'auréomycine, après échec de la streptomycine et de la chloromycétine.

— L'endocardite infectieuse à **Erysipelothrix rhusiopathiae** (Bacille du Rouget de Porc) est accessible avant tout à la streptomycine, plus accessoirement à la pénicilline et à la chloromycétine

(P. Harvier et coll.) qui ne doivent peut-être pas faire oublier complètement le sérum anti-Rouget de l'Institut Pasteur.

— L'endocardite infectieuse à **Pseudomonas aéru**ginosa (Bacille pyocyanique) reste extrêmement grave (F.C. Coller et D.J. Dyer) malgré l'emploi de la streptomycine, de la chloromycétine et de la polymyxine.

— L'endocardite infectieuse à **Actinomyces** à la limite entre les bactéries et les levures, est susceptible de réagir comme l'ont montré W. Kohlmeier et coll., J.F. Stokes et coll. au traitement par la chloromycétine alors que la pénicilline est en règle inefficace.

— Enfin, les endocardites infectieuses à **Levures** (Candida ou Monillia Krusei, aspergillus) ont la particularité de voir leur éclosion favorisée par certains traitements antibiotiques. Peut-être s'agit-il d'une forme d'avenir ? Dans l'état actuel de la thérapeutique, aucun antibiotique n'a encore nettement fait ses preuves contre ces levures et l'issue est en principe fatale. (Kundstater et coll., E.L. Wolff, Zimemrmann).

Du rappel de ces résultats thérapeutiques, se dégage l'impression que la conduite pratique ne saurait en de pareils cas — trop exceptionnels pour qu'une forte expérience antérieure puisse servir de guide — que s'appuyer sur les données du laboratoire.

## 2° Endocardite infectieuse à hémoculture négative.

L'absence de bactériémie décelable rend purement empirique le choix de l'antibiotique et du dosage quotidien.

Une première constatation a été faite par tous les auteurs : **le pronostic de l'endocardite infectieuse à hémoculture négative est plus grave que celui des formes bactériémiques :**

Donzelot constate un pourcentage de mortalité immédiate de 37,31 % dans 67 cas à hémoculture négative contre 17,26 % dans 134 cas à hémoculture positive. La mortalité éloignée est respectivement de 43,28 % et de 29,86 % dans ces deux formes.

Cates et Christie ont obtenu 49,5 % de guérisons sur 408 malades atteints d'endocardite infectieuse à hémoculture positive et seulement 6 guérisons sur 34 cas d'endocardite infectieuse à hémoculture négative (17 % environ).

Une seconde constatation ressort de l'analyse de certains faits rapportés par Cates et Christie. Ces auteurs n'ont pu juguler

l'infection de façon apparemment définitive (sur le plan clinique du moins) dans 45 cas sur 408 endocardites infectieuses à hémoculture positive, soit dans 12 % et dans 15 cas sur 34 endocardites infectieuses à hémoculture négative, soit dans 45 %. Dans notre statistique, le traitement anti-infectieux a échoué dans 10 cas sur 40 endocardites infectieuses à hémoculture négative (soit 25 %) et dans 6 cas sur 42 endocardites infectieuses à hémoculture positive (soit 14 %).

Nous citons nos chiffres personnels sans nous dissimuler leur faible valeur statistique. Ils renforcent pourtant la conviction que nous avons acquise devant les résultats cités par Cates et Christie : **une des raisons de la forte mortalité des formes à hémoculture négative réside dans le traitement du syndrome infectieux plus souvent inefficace alors que dans les endocardites infectieuses à hémoculture positive.** Nous ne méconnaissions d'ailleurs pas pour autant les autres facteurs péjoratifs représentés par la gravité des complications viscérales diverses surtout cardio-rénales.

On est donc en droit de penser que le traitement antibiotique des endocardites infectieuses à hémoculture négative doit être conduit avec une intensité très grande, supérieure en moyenne à celle que l'on met à traiter les endocardites infectieuses à hémoculture négative.

Deux principes directeurs guideront donc le choix et la posologie des antibiotiques :

— il faut **se comporter comme si l'on luttait contre un germe particulièrement résistant et en conséquence utiliser toujours chaque antibiotique avec sa posologie maxima.**

— il est impossible de prévoir l'antibiotique efficace et l'on doit donc **essayer successivement en se laissant guider par les résultats cliniques tous les antibiotiques que nous possédons.**

Nous avons, à ce propos, relevé le nombre respectif d'échecs et de succès que nous avons obtenus avec les divers antibiotiques dans le traitement des endocardites infectieuses à hémoculture négative. Bien entendu, la plupart de ces malades ont fait l'objet de plusieurs tentatives thérapeutiques :

|                                                          |           |             |
|----------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| — avec la pénicilline seule.....                         | 13 succès | 11 échecs   |
| — avec la streptomycine seule.....                       | 5 succès  | pas d'échec |
| — avec la pénicilline et la streptomycine associées..... | 6 succès  | 9 échecs    |

|                                                                                |          |          |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| — avec la terramycine . . . . .                                                | 5 succès | 2 échecs |
| — avec l'auréomycine . . . . .                                                 |          | 2 échecs |
| — avec l'auréomycine et la pénicilline associées . . . . .                     |          | 2 échecs |
| — avec la chloromycétine . . . . .                                             |          | 1 échec  |
| — avec la pénicilline, la streptomycine et l'érythromycine associées . . . . . | 1 succès |          |

Aucune impression d'ensemble ne se dégage de ces résultats thérapeutiques. Comme la plupart des auteurs (Donzelot, Cates et Christie, Friedberg, Finland, Hewell) nous adopterons en pratique la position suivante :

— Il faut **commencer le traitement par l'association pénicilline-streptomycine** (choisie à cause de l'efficacité très fréquente dans les formes à hémoculture positive, de la synergie entre les deux antibiotiques, de leur pouvoir bactéricide). La perfusion intraveineuse continue sera utilisée de préférence et la dose sera de 10 millions de pénicilline et 2 gr. de streptomycine d'emblée. Au bout d'une semaine, si les signes infectieux n'ont pas disparu, on passera à 20 millions de pénicilline et 2 g. de streptomycine; après une nouvelle semaine, si l'infection persiste, on donnera enfin 50 millions de pénicilline et 2 à 3 g. de streptomycine. Si ce traitement est efficace, on le poursuivra pendant 4 à 6 semaines comptées depuis la déclaration des signes infectieux.

— Si après 10 à 15 jours de traitement pénicillino-streptomycinique, à la dose maxima, les signes infectieux ne « décrochent » pas, il faut utiliser d'autres antibiotiques.

Il n'y a aucune raison alors d'interrompre longuement le traitement et **l'on utilisera par périodes de 10 à 15 jours en cas d'inefficacité, pendant 6 semaines en cas de succès, successivement tous les antibiotiques connus.**

Une réserve doit pourtant être formulée : du fait de leur parenté, il est inutile d'essayer successivement l'auréomycine, la terramycine et la tétracycline. Abandonnant l'auréomycine mal tolérée, on tentera d'emblée un traitement à très fortes doses (4 g. par jour) par la terramycine ou la tétracycline.

Parmi les bactériostatiques nouveaux, l'érythromycine et la spiramycine parfois bien tolérées à la dose de 6 g. par jour nous semblent devoir conquérir une place de choix.

Les associations interviendront en dernier ressort.

Nous voudrions signaler l'efficacité de la triple association pénicilline-streptomycine-érythromycine dans un cas particulièrement résistant au traitement (obs. 3.441).

Le problème de l'utilisation de la cortisone sera envisagé ultérieurement.

Au total, l'endocardite infectieuse à hémoculture négative reste le plus souvent difficile à traiter tant à cause des multiples tâtonnements qu'exige la découverte de l'antibiotique adéquat qu'à cause de la fréquence des formes bâtarde qui laissent au clinicien un minimum d'indices lui permettant d'apprécier l'efficacité de sa thérapeutique.

#### B) Quelle doit être la durée? Quels sont les critères d'arrêt du traitement ?

1° Le problème de la **durée du traitement antibiotique** est en partie indépendant du germe en cause et de l'antibiotique choisi. Ce problème ne peut exister que parce qu'il n'y a pas, comme nous le verrons, de critère de guérison absolument valable en dehors précisément de l'absence de réapparition des signes cliniques longtemps après l'arrêt du traitement. Dès lors il est impossible de savoir de façon certaine dans chaque cas particulier, si un traitement a été ou non poursuivi assez longtemps. **On ne juge précocement que des échecs, non des succès durables** qui n'apparaîtront comme tels que deux ou trois mois après.

La durée optima du traitement a donc été établie par la confrontation des séries de cas traités en essayant de tenir compte du facteur microbien et du facteur « terrain » qui peuvent fausser la comparaison.

Les études poursuivies jusqu'en 1950 environ ont établi l'intérêt de prolonger le traitement pendant 4 à 6 semaines. C'est ainsi que Cates et Christie ont réparti leurs malades en trois séries. La dose totale a été chaque fois de 5 millions d'unités de pénicilline administrée dans la première série en 5 jours, dans la seconde en 10 jours, dans la troisième série en 20 jours. Le pourcentage d'échecs a été de 83 % dans le premier groupe, de 50 % dans le deuxième, et de 22 % dans le troisième groupe. F.M. King et coll. ont montré l'inefficacité de fortes doses journalières administrées pendant 10 jours seulement.

Cates et Christie préconisent donc un traitement de 4 à 6 semaines. Friedberg préconise également comme un minimum « 4 semaines de traitement continu avec une dose journalière adéquate ». Il pense que la durée doit être prolongée si la thérapeutique a été commencée plus d'un mois après le début de la maladie. Herrell adopte la même position.

Par contre, Hunter émet une opinion plus nuancée. Il rappelle que suivant les auteurs une durée de 2 à 8 semaines a été proposée et que 4 semaines semblent suffisantes si le germe est sensible à 0,1 unité de pénicilline ou moins *in vitro*. Il pense enfin que, lorsque la dose journalière de l'antibiotique ou de l'association d'antibiotiques n'est que peu bactéricide, comme c'est le cas pour l'entérocoque par exemple, le traitement doit être prolongé pendant 6 à 8 semaines.

Certains auteurs ont repris plus récemment l'étude des traitements de courte durée. Geraci et Martin en particulier ont traité 23 cas d'endocardite infectieuse à streptocoque sensible à 0,2 unité de pénicilline dans un cas, à 0,1 ou moins dans tous les autres par 1 million de pénicilline G-procaïne et 1 g. de streptomycine en injection intra-musculaire, toutes les 12 heures pendant deux semaines. Ils n'ont eu ainsi ni échec, ni rechute. Cinq malades sont morts de complications non infectieuses, les 18 autres sont guéris après un an. La durée de la maladie avant le traitement avait été de 2 à 6,8 semaines et en moyenne de trois mois et demi.

Bien qu'il soit difficile de conclure, nous proposerions volontiers la conduite suivante :

— **Traitement de trois semaines dans les cas a priori favorables** (germe très sensible à un antibiotique ou à une association bactéricides, malade traité précocement).

— **Traitement de quatre semaines dans les cas moyennement favorable** : streptocoque moyennement sensible à un antibiotique bactéricide, « mauvais germe » (entérocoque, staphylocoque) mais très sensible, malade traité tardivement.

— **Traitement de six semaines et plus dans les cas défavorables** (streptocoque très résistant, entérocoque ou staphylocoque moyennement sensibles, germe sensible moyennement à un bactériostatique, endocardite à hémoculture négative).

La recherche de la durée minimum du traitement à un jour ou deux et même à une semaine près ne nous paraît pas comporter des avantages suffisants pour balancer les risques graves qu'une telle attitude fait courir au malade.

## 2° Quels sont les critères d'arrêt du traitement ?

Après ce que nous venons de voir, cette question paraît bien inutile. Comme le disent J. Lecomte et M. Van Cauwenberge, « aucun élément objectif ne fournit d'indication absolue qui permettrait de conclure à la stérilisation définitive de l'endocarde et des divers endothélia ». Il n'est que trop aisé de citer telle ou telle observation démontrant qu'un sujet présentant tous les attributs de la guérison peut rechuter en quelques jours et, au contraire, qu'un malade apparemment évolutif a guéri complètement malgré l'arrêt de toute thérapeutique à ce moment.

Certains auteurs (Donzelot) ont préconisé la « fenêtre », c'est-à-dire l'arrêt thérapeutique « pour voir » pendant une semaine après trois semaines de traitement. N'est-il pas dangereux de généraliser cette pratique ? et d'ailleurs que peut-on en attendre puisqu'aucun des signes que l'on pourra constater ainsi n'a de réelle valeur ?

En matière d'endocardite infectieuse traitée, les signes cliniques trahissent souvent le clinicien. Il a donc probablement avantage à s'en tenir, dans la plupart des cas, à une attitude « standard » fixée une fois pour toutes en fonction des éléments cliniques et surtout bactériologiques qu'il a réunis avant de commencer le traitement.

## C) Comment faut-il surveiller le traitement ?

Il est tout à fait vain de poursuivre pendant 3 à 6 semaines un traitement certainement inefficace. Si malheureusement on ne peut pas toujours prévoir qu'un traitement aboutira finalement à un échec, il faut connaître les moyens cliniques et biologiques qui permettent assez souvent d'interrompre le plus tôt possible un traitement nettement inefficace.

Nous ne reviendrons pas longuement sur les **signes cliniques** qui caractérisent la prolongation de l'évolution infectieuse sous traitement et qui ont été étudiés dans un précédent chapitre. Rap-

pelons simplement que la température élevée et oscillante et les accidents cutanés répétés sont le plus souvent les témoins d'une infection évolutive. Un fébricule, un clocher thermique isolé, une vitesse de sédimentation haute, un accident cutané isolé ne permettent pas de conclure. Le plus souvent, pourtant, en 3 à 7 jours, un traitement efficace supprime pratiquement la presque totalité des signes septicémiques. On doit, certes, s'incliner devant la clinique mais il faut avouer que dans certains cas, les critères cliniques sont insuffisants, qu'il s'agisse de malades apparemment évolutifs et qui guérissent pourtant fort bien ou, au contraire, de malades apparemment guéris et qui rechutent dès l'arrêt du traitement ou même sous traitement. Cette dernière éventualité est typiquement réalisée par certaines endocardites infectieuses à entérocoques traitées par les bactériostatiques.

Les **signes biologiques** de l'infection sont représentés en pratique avant tout par l'hémoculture. On doit répéter cet examen très régulièrement, même pendant le traitement. Si la négativation n'est pas obtenue en 3 à 4 jours, il y a de fortes chances pour que le traitement soit inadéquat. Une hémoculture positive après le septième jour est un signe formel d'inefficacité. L'hémoculture est un critère absolu pour juger de l'inefficacité du traitement. Vice versa, sa négativité persistante n'affirme pas sans appel la guérison définitive en cours de traitement : il n'existe aucun critère absolu de cette guérison à ce stade.

L'électrophorèse du sérum est un moyen d'appoint intéressant mais sujet à des erreurs et assez capricieux.

On peut enfin indirectement juger de l'efficacité probable en confrontant la sensibilité du germe in vitro et le taux de l'antibiotique dans le sérum. Si le taux sanguin n'est pas 5 à 10 fois supérieur au taux d'action in vitro, on doit réserver le pronostic. Si parallèlement, les signes cliniques sont péjoratifs, on peut dès lors envisager une nouvelle thérapeutique. Sinon, le plus sage est de poursuivre le traitement pendant six semaines en courant quand même la chance d'une évolution favorable. Si la mesure du taux de pénicillémie est entrée dans les mœurs, on ne doit pas perdre de vue que le **dosage du niveau sanguin est également possible actuellement pour tous les antibiotiques connus et qu'il faut réclamer systématiquement ce renseignement précieux.**

La confrontation clinique et biologique permet finalement de repérer à tout coup un traitement sûrement inefficace signé par l'hémoculture. Cette confrontation peut être en défaut et l'on hésite parfois à affirmer l'échec et toujours à affirmer le succès tant qu'on ne possède pas un recul suffisant.

On comprend que dans les cas des endocardites infectieuses à hémocultures négatives, il n'en aille plus de même. On est alors privé du critère d'efficacité le plus précieux, l'hémoculture, cela va sans dire. Mais, de plus, beaucoup d'endocardites infectieuses à hémoculture négative prennent un type bâtarde : il n'y a en particulier parfois que peu ou pas de fièvre. Le taux d'antibiotique sanguin n'a plus aucun intérêt puisqu'on ignore quel taux serait souhaitable. Seule l'électrophorèse pourrait constituer parfois (Donzelot, Reynaud) un guide précieux. Au total, on est réduit bien souvent alors à traiter « les yeux fermés » pendant six semaines.

#### **D) Traitement des « foyers infectants ».**

Dans un certain nombre de cas, des « foyers » infectants sont responsables à la fois de la maladie et de sa résistance au traitement entrepris à des doses pourtant apparemment convenables.

Il est donc de règle de procéder dans tous les cas à l'éradication chirurgicale de ces foyers, lorsqu'on peut les trouver, alors que le traitement est en cours. Le plus souvent la conséquence pratique de cette attitude consistera simplement dans l'application de soins dentaires complets. Parfois, il faudra intervenir sur les foyers génito-urinaires.

Enfin, la ligature d'un canal artériel perméable sur lequel s'est greffée l'infection devra être envisagée (Montouchet). Assez souvent, l'intervention pourra être différée jusqu'après la guérison de l'infection dans tous les cas évoluant d'emblée favorablement. Mais si le traitement antibiotique paraît être tenu en échec, l'indication opératoire est formelle et doit être effectuée le plus tôt possible sous couvert d'antibiotiques.

#### **E) Comment doit-on traiter les rechutes ?**

Il est peut-être un peu artificiel d'envisager, sous une rubrique particulière, le traitement des rechutes car le problème de la stérilisation de la septicémie ne peut guère être démembré. Nous

avons d'autre part déjà effleuré la question des rechutes à propos de l'endocardite infectieuse à entérocoque et de l'endocardite infectieuse à hémoculture négative.

Devant une rechute, on retrouve les mêmes impératifs qui commandaient le traitement d'attaque :

— il faut traiter la rechute le plus tôt possible, donc multiplier les hémocultures dès l'arrêt de la première cure pour saisir au plus tôt la réapparition du germe dans le torrent circulatoire.

— il faut ensuite se procurer un nouvel antibiogramme en réclamant éventuellement le titrage du pouvoir bactéricide d'associations jusque-là non utilisées.

On s'est demandé si, au cours de l'endocardite infectieuse, pouvait se manifester des **phénomènes de résistance acquise** des germes en cause à la suite d'un premier traitement antibiotique :

— sur 65 cas de rechutes survenues au cours d'endocardite infectieuse à streptocoque viridans, Cates et Christie ont noté une augmentation de la résistance du deuxième streptocoque à la pénicilline dans 15 cas, c'est dire dans moins du quart des cas. Cette augmentation a été inférieure ou égale à trois fois la résistance du premier germe dans 7 cas, comprise entre 4 et 10 fois dans 7 cas, égale à 160 fois dans un cas. Dans 5 cas, par contre, le germe était plus sensible à la pénicilline lors de la rechute !

— d'autres auteurs (D.C. Levinson et coll.) ont rapporté également des cas de résistance acquise à la pénicilline, à l'auréomycine, surtout pour des staphylocoques blancs ou dorés.

Mais, dans l'ensemble, **l'impression prévaut que la résistance acquise reste un phénomène de second plan.**

Nous-mêmes avons été frappés par l'habituelle fixité de la résistance du germe, en particulier dans un cas d'endocardite infectieuse due à un entérocoque dont la sensibilité reste très comparable au cours de multiples antibiogrammes pratiqués à l'occasion de plus de dix rechutes.

En somme, s'il est prudent de vérifier systématiquement l'antibiogramme en face d'une rechute, on aura rarement la mauvaise surprise de dépister ainsi une résistance acquise d'importance réelle. Il faut d'ailleurs faire la part de l'imprécision que comportent de telles recherches et on peut penser que la résistance acquise intervient exceptionnellement si le germe est un streptocoque viridans et s'il a été traité par la pénicilline ou par l'association pénicilline-streptomycine.

Par contre, les faits de résistance acquise sont peut-être un peu plus fréquents avec certains germes comme le staphylocoque et avec certains antibiotiques comme l'auréomycine, l'érythromycine, la spiramycine par exemple.

En pratique, **la rechute impose une révision du traitement** ; que l'on se contente d'augmenter plusieurs fois la dose quotidienne de l'antibiotique d'abord utilisé ou que l'on change de drogue, **il faut prolonger par prudence le deuxième traitement pendant six semaines au moins.**

Le cas particulier des endocardites infectieuses à hémoculture négative est, là encore, délicat à résoudre pour deux raisons. Il est d'abord souvent difficile d'affirmer précocement la rechute, on hésite à le faire devant de petits signes cliniques et l'on est presque contraint parfois d'attendre l'apparition de véritables complications. Il est ensuite toujours malaisé d'établir l'assiette du nouveau traitement, si l'on ne s'est pas a priori fixé une ligne de conduite, comme nous proposons de le faire.

#### F) Comment doit-on traiter les récidives ?

Si l'on considère les récidives comme une maladie nouvelle, indépendante de la première — point de vue qui paraît prévaloir comme nous l'avons déjà vu — il n'y a pas là de problème particulier. La précocité du diagnostic chez ces malades suffisamment instruits par leur première maladie, contribue peut-être à faciliter le traitement.

Des règles précises peuvent donc diriger la thérapeutique anti-infectieuse moderne de la maladie d'Osler. Ces règles sont fragiles et sujettes à de fréquentes révisions. Mais il y a d'ores et déjà beaucoup à gagner à les appliquer strictement en s'imposant la mise en œuvre de multiples examens biologiques qui ont fait leur preuve. Le traitement de l'endocardite infectieuse ne se limite pas là et l'on ne peut que le regretter car en face des complications qui ne sont pas liées directement à l'infection, l'efficacité n'est pas, nous allons le voir, la note dominante.

## II. - Autres traitements - Problème de la cortisone.

Que les complications posent actuellement le problème thérapeutique le plus ardu et le plus mal résolu, il n'est, pour se convaincre de ce fait, qu'à rappeler encore les résultats obtenus par Cates et Christie :

— sur leur 195 décès, 45 seulement sont survenus alors que l'infection n'était pas contrôlée (17 sur 33 pour nous).

Différentes méthodes thérapeutiques ont donc été proposées pour pallier aux conséquences et surtout pour entraver le développement des diverses complications viscérales nées de l'état infectieux mais plus redoutables que lui et susceptibles d'ailleurs d'évoluer pour leur propre compte (150 fois sur 195 à en croire les deux auteurs anglais).

Nous devons donc envisager (en dehors du traitement proprement symptomatique des diverses complications) :

— d'une part, certains procédés visant soit à entraver le développement de délabrements anatomiques tels que l'on reste à peu près désarmé lorsqu'ils sont installés, soit à en stopper l'évolution. C'est dans ce cadre que se situe l'utilisation de la cortisone et des anticoagulants.

— d'autre part, des méthodes à prétentions plus modestes visant seulement à renforcer les défenses organiques, comme les transfusions répétées ou les injections intra-veineuses d'adrénaline.

### A) Utilisation de l'hormonothérapie hypophyso-surrénalienne.

#### 1° L'amélioration de l'endocardite infectieuse sous l'influence de la cortisone et de l'A.C.T.H.

Donzelot, Kauffman et Castel ont basé leurs essais de corticothérapie au cours de l'endocardite infectieuse sur certaines considérations théoriques. Pour ces auteurs, reprenant une théorie déjà défendue notamment par Jimenez Diaz, Delaunay, A. Von Albertini, Löffler, l'endocardite infectieuse serait une affection déclenchée par l'agression microbienne et susceptible dans certains cas de s'entretenir elle-même alors même que le germe aurait été victorieusement combattu. La réaction organique myo-

cardique, rénale, artériolaire à type de réaction vasculaire inflammatoire prendrait alors le pas sur la septicémie et lui survivrait bien souvent, entraînant peu à peu une déchéance mortelle des parenchymes atteints.

Cette conception a le mérite de fournir une explication — mais il y en a d'autres — à certains aspects des endocardites infectieuses à hémoculture négative : discrétion des signes infectieux, résistance aux antibiotiques, fréquence des atteintes parenchymateuses diffuses et irréversibles. Elle ne repose pourtant que sur des arguments fragiles et assez théoriques.

Comment pourrait-on alors concevoir l'action favorable de la corticothérapie dans l'endocardite infectieuse ? Son intérêt principal résiderait dans son action anti-inflammatoire et anti-sclérosante susceptible de rompre le cercle vicieux de la réaction auto-entretenu : à la parenté nosologique établie actuellement par certains entre l'endocardite infectieuse à hémoculture négative et la lupo-érythémato-viscéríte maligne ou la péri-artérite noueuse se superposerait ainsi une action favorable commune de la cortisone et de l'A.C.T.H. dans toutes ces affections. Accessoirement pourrait jouer une action favorable sur les mécanismes généraux de défense.

Donzelot et coll. ont donc proposé d'introduire la cortisone dans le traitement des endocardites infectieuses à hémoculture négative, et encore uniquement dans ce qu'ils considèrent comme les « vraies » endocardites infectieuses à hémoculture négative, c'est-à-dire répondant à un certain nombre de critères que nous avons déjà vus. Il y a là une difficulté pratique indiscutable car entre les deux types, la distinction déjà un peu floue sur le papier devient parfois impossible au lit du malade.

### Quels ont donc été les résultats enregistrés jusqu'ici ?

Donzelot et coll. ont traité ainsi deux malades avec un certain succès.

**Le premier cas** était celui d'un malade présentant une endocardite à hémoculture négative de la forme aortique pure, évoluant depuis trois ans et arrivée au stade de la défaillance cardiaque malgré les traitements antibiotiques. Une cure mixte de terramycine — 3 g. par jour et de cortisone 100 mg. par jour — a entraîné l'apyrexie, l'amélioration de l'état général, la norma-

lisation du bilan protidique, et six mois après, seule persistait l'insuffisance cardiaque pourtant améliorée.

Le second cas concernait un sujet de 30 ans, aux antécédents rhumatismaux, porteur d'une lésion mitro-aortique et présentant les symptômes classiques de la maladie d'Osler : splénomégalie, hépatomégalie, oblitérations artérielles des membres, hippocratisme digital, hématuries microscopiques. Après l'échec des antibiotiques, la cortisone est donnée seule sans adjonction d'antibiotique, à dose croissante allant jusqu'à 200 mg. par jour, puis à dose décroissante jusqu'à 50 mg. par jour : la dose totale est de 3,250 g. pour une durée de 24 jours. L'amélioration générale est immédiate, la splénomégalie et l'hippocratisme régressent, l'apyrexie est obtenue, mais l'état cardiaque reste très précaire et même s'aggrave légèrement. Pendant deux mois après l'arrêt du traitement, l'apyrexie reste totale, mais à ce moment se produit une rechute thermique et la mort survient rapidement dans l'insuffisance cardiaque fébrile et un syndrome de néphrite azotémique.

Deux auteurs américains — Numainville et Scarpellino — ont également publié un cas qu'ils considèrent comme dû à la coexistence d'endocardite rhumismale et de maladie d'Osler qu'ils ont traité par l'A.C.T.H. et les antibiotiques associés.

A priori, cette association de deux maladies qui, pour les auteurs de langue française, s'excluent pratiquement et ne peuvent guère se succéder qu'à de longs intervalles quand rien ne modifie l'équilibre humoral, paraît douteuse. De fait, la lecture de l'observation oblige évidemment à considérer qu'il pourrait bien s'agir simplement d'une endocardite infectieuse subaiguë.

Il s'agissait, en effet, d'un sujet de 23 ans aux antécédents rhumatismaux qui, à la suite d'une extraction dentaire, a présenté un état septicémique avec atteinte cardiaque, splénomégalie et hématuries microscopiques. Le traitement a consisté d'abord en A.C.T.H. — 100 mg. par jour le premier jour, puis 75 mg. pendant six jours, et 50 mg. pendant huit jours. L'amélioration clinique a été immédiate. Au quatrième jour de ce traitement, **une hémoculture a été positive pour un staphylocoque doré non hémolytique** et au dixième jour, un traitement antibiotique basé sur l'étude des résistances a été institué et a amené rapidement la guérison.

Les auteurs estiment que l'A.C.T.H. est probablement favorable dans l'endocardite bactérienne si dans l'intervalle une mesure de la résistance de l'organisme en cause peut être faite.

Djordjevic et coll. ont également évoqué l'utilisation qu'ils ont faite de la cortisone et de l'A.C.T.H. dans cinq cas d'endocardite infectieuse dont trois à hémoculture positive et deux à hémoculture négative. Quatre observations détaillées seulement sont consignées dans leur travail. Dans un cas à hémoculture positive au début de l'évolution, la malade a été traitée un an après la guérison apparente de son endocardite infectieuse pour une scène d'endomyocardite, probablement rhumatismale.

Dans un autre cas, à hémoculture positive, c'est après trois ans de guérison apparente que s'est manifestée une défaillance cardiaque fébrile guérie par la corticothérapie surrénale. Dans deux cas, à hémoculture négative enfin, la cortisone ou l'A.C.T.H. ont été prescrits parallèlement aux antibiotiques après un long traitement purement antibiotique qui n'avait pas obtenu la guérison. Les doses totales utilisées ont été de 1.700 mg. d'A.C.T.H., avec un maximum journalier de 100 mg. et de 3.500 mg. de cortisone, avec un maximum journalier de 150 mg. dans l'autre cas. Les résultats ont été très brillants et apparemment définitifs.

Ces résultats sont donc relativement encourageants. Nous voudrions souligner :

— que dans la plupart des cas, le traitement hormonal doublait le traitement anti-infectieux.

— que l'observation de Numainville et Scarpellino concerne une forme à hémoculture positive, ce qui tend à rendre caduques certaines conclusions de Donzelot.

— qu'enfin, Djordjevic, dont l'expérience semble la plus extensive, prend résolument parti contre la théorie de Donzelot et attribue l'action de la cortisone à un effet anti-rhumatismal.

— les effets de la cortisone sont enfin à rapprocher de ceux que divers auteurs ont obtenu dans d'autres maladies infectieuses (Smadel, Woodward, Mme Bertrand-Fontaine). Ils suffiraient probablement à faire proposer l'introduction de la cortisone dans l'arsenal thérapeutique si l'on ne connaissait par ailleurs son influence défavorable dans certains cas. Nous allons voir, en effet, que la cortisone peut :

— soit provoquer une greffe bactérienne sur une endocardite rhumatismale.

— soit aggraver une endocardite infectieuse déjà installée.

## 2° La greffe bactérienne sur une endocardite rhumatismale sous l'influence de la cortisone ou de l'A.C.T.H.

A) Bien peu d'observations irréfutables ont été, jusqu'à présent, rapportées, et ce fait contraste avec le très grand nombre de traitements hormonaux entrepris dans la maladie de Bouillaud.

1° Deux cas semblent cependant authentifier cette éventualité :

Le premier est celui de Crosnier, Darbon, Dulac et Quilichini qui comporte le contrôle anatomique des données cliniques. Dans cette observation, la greffe s'est produite chez un sujet de 31 ans présentant une pancardite rhumatismale. Après un traitement de 100 mg. d'A.C.T.H., pendant 11 jours, suivi d'un traitement de 300 mg. de cortisone, pendant 5 jours, ayant entraîné une amélioration trompeuse, l'endocardite infectieuse s'est manifestée par l'écllosion de signes rénaux et oculaires, par la reprise de la température avec splénomégalie. Mais l'hémoculture est restée négative. Malgré la stérilisation apparente du processus infectieux, la mort est survenue dans l'insuffisance cardiaque. **La vérification** a révélé un aspect histologique d'endocardite rhumatismale fraîche associée à de vastes lésions d'endocardite ulcéreuse et végétante de type infectieux.

Le deuxième cas cliniquement tout aussi suggestif a évolué vers la guérison : il s'agit d'une malade de Siguier, Welti, Blanguernon et Chimènes :

— A 26 ans, après huit années de répit, cette malade présentait une troisième atteinte rhumatismale avec péricardite. Elle reçut alors 80 mg. d'A.C.T.H. pendant deux jours puis après un intervalle libre qui vit remonter la température, 300 mg. de cortisone pendant cinq jours, puis 200 pendant quatre semaines.

Tous les signes cliniques s'amendèrent rapidement et l'apyrexie se maintint pendant toute la durée du traitement hormonal. Mais, dès l'arrêt de ce traitement, la température remonta à plus de 39° et l'apparition d'hématuries microscopiques, d'une splénomégalie et surtout d'une **hémoculture positive au streptocoque viridans** vinrent signer la greffe bactérienne. Le traitement pénicillino-streptomycinique obtint la guérison qui se maintint ensuite.

2° Dans différentes publications, certains auteurs ont fait allusion à des cas qui leur avaient semblé évocateurs mais sans en apporter le détail.

C'est ainsi que, dès 1951, Coste et Oury, étudiant le traitement de la maladie de Bouillaud par l'A.C.T.H. et la cortisone, évoquent sur 50 observations un cas compliqué d'endocardite infectieuse et un cas compliqué de bactériémie.

De même, Siguier, Welti et coll., traitant du rhumatisme articulaire aigu hormono-résistant de l'adulte âgé, se demandent si dans une observation, une maladie d'Osler ne s'est pas développée à bas bruit. Mais le malade a été perdu de vue.

3° On peut rapprocher de ces faits ceux qui ont trait à l'apparition de **bactériémie sous A.C.T.H. ou cortisone dans le rhumatisme cardiaque évolutif**.

Giraud et Hillemand ont rapporté une observation dans laquelle ils ont vu se positiver l'hémoculture au **streptocoque non hémolytique** avec reprise de la température, après un traitement de 5 jours à 100 mg. d'A.C.T.H. par jour, suivi de 100 mg. de cortisone par jour pendant 40 jours. Il n'y avait pas de signes cliniques de maladie d'Osler, et la guérison a été facilement obtenue.

Meriel, Enjalbert et coll. ont pratiqué en série des hémocultures au cours du rhumatisme cardiaque évolutif sous A.C.T.H. Chez deux malades sur un groupe de cinq, trois hémocultures sur sept furent positives au **streptocoque alpha**, pendant le traitement à l'A.C.T.H. Il faut ajouter que les auteurs ont trouvé un streptocoque alpha chez une malade avant tout traitement. Ces hémocultures positives n'ont pas correspondu à une évolution particulière de l'endocardite vers une authentique greffe microbienne.

B) Peut-on actuellement tirer une conclusion de ces faits cliniques peu nombreux et disparates ?

— Comme nous l'avons dit, les observations de Crosnier et coll. d'une part, de Siguier et coll. d'autre part semblent bien indiquer qu'un traitement cortisonique ou à l'A.C.T.H. peut déclencher une endocardite bactérienne chez un sujet présentant une endocardite rhumatismale en évolution.

— Il n'existe pas, à notre connaissance, de cas de greffe bactérienne endocardique sur cœur antérieurement sain, ou sur cœur lésé par une endocardite ancienne à l'occasion d'un traitement hormonal institué pour une raison distincte extra-cardiaque.

— Bien que les allusions faites par certains auteurs à des greffes d'endocardite infectieuse au cours de publications consacrées à l'A.C.T.H. ou à la cortisone permettent de penser que d'autres observations analogues seront peu à peu rapportées, l'incidence de cet accident infectieux au cours du traitement de l'endocardite rhumatismale par les hormones surrénalo-hypophysaires semble extrêmement faible.

— L'observation de Girauld et Hillemand, le travail de Meriel, Enjalbert et coll. incitent à admettre, à côté de la greffe proprement dite, le développement de septicémies aisément curables et même de bactériémies, comme il en avait été d'ailleurs signalé avant l'ère des hormones surrénalo-hypophysaires.

Le type bactérien rencontré jusqu'à présent, au cours de ces accidents, a été représenté le plus souvent par un germe du groupe des streptocoques. Dans le cas de Crosnier et coll. l'hémoculture est restée négative.

Par quel mécanisme, l'hormonothérapie peut-elle déclencher de tels accidents ?

— Sur un plan général, on a mis, dès la découverte et l'utilisation de ces hormones, l'accent sur leurs propriétés anti-inflammatoires, donc pro-infectieuses.

— Expérimentalement, de nombreux auteurs ont prouvé le rôle favorisant de la cortisone et de l'A.C.T.H. dans différentes infections, ainsi Mogabgab d'une part, Hahn d'autre part, à propos du Streptocoque, Lichwitz à propos du Staphylocoque, Corriel à propos des affections à Pneumocoque et à virus grippal.

— Cliniquement, après Mach, Dubois-Ferrière, Lambert, l'accent a été mis sur la survenue, rare mais parfois très grave, d'accidents infectieux chez des malades traités. A propos d'un cas d'anthrax disséquant de la face, rapporté par Siguier, Jausion a essayé d'expliquer cette staphylococcie grave favorisée par la cortisone, par le caractère de stérophYTE de ce germe qui serait ainsi exalté par les stéroïdes surrénaux. Cette explication séduisante ne saurait convenir dans le cas des accidents à streptocoques.

— Ainsi, la greffe bactérienne sur une endocardite rhumatismale sous l'influence de la cortisone ou de l'A.C.T.H. ne doit pas

nous surprendre beaucoup. Il n'est certes pas tout à fait exceptionnel de voir se développer, chez un malade atteint d'endocardite rhumatismale évolutive, une endocardite infectieuse greffée sur un long intervalle libre. Il semble bien admis, à peu près maintenant, qu'il y a une très grande différence dans les terrains sur lesquels se greffent ces deux affections. Mais l'on peut penser que précisément la cortisone ou l'A.C.T.H. transforment profondément le terrain humoral chez le rhumatisant, permettant ainsi une greffe infectieuse extrêmement précoce.

— En pratique, il importe donc de surveiller très attentivement le traitement hormonal des endocardites rhumatismales d'autant qu'il peut entraîner des apyrexies trompeuses, « camouflées », de pratiquer systématiquement alors des hémocultures en série, d'associer des antibiotiques de couverture à l'hormonothérapie et de savoir renoncer, sans tarder, à un traitement hormonal s'accompagnant de malaise ou de température inexplicables.

### 3° L'aggravation de l'endocardite infectieuse sous l'influence de la cortisone ou de l'A.C.T.H.

Nous avons constaté nous-mêmes un exemple de cette aggravation :

C... Marie-Thérèse (obs. V 667).

**Résumé :** Néphrite aiguë post-angineuse avec signes valvulaires (anciens ?) et état grave. Traitement par A.C.T.H., avec régression de l'état fébrile et disparition des signes rénaux, mais apparition d'un anévrysme fémoral embolique et hémoculture secondairement positive au staphylocoque.

Décès, malgré le traitement antibiotique.

**Vérification :** endocardite infectieuse aortique avec séquelles mitro-aortiques d'endocardite ancienne du type rhumatismal.

Cette malade de 18 ans est entrée dans le service du Professeur Froment, le 30 avril 1953, pour rhumatisme cardiaque.

Dans les antécédents, on ne relève qu'une première atteinte de R.A.A. en mars 1952. Les articulations de la cheville et du poignet ont été touchées. L'examen cardiaque a été alors négatif. Le traitement salicylé a été effectué pendant un mois. Puis la malade a repris une vie normale jusqu'au début du mois d'avril 1953.

1° C'est alors qu'a débuté l'épisode actuel par une angine rouge fébrile régressive, suivie au bout de dix jours par une reprise d'un état infectieux avec douleurs scapulaires. La thérapeutique antibiotique n'amène pas d'amélioration et finalement le médecin traitant, devant l'apparition de signes cardiaques et de délire, conseille l'hospitalisation.

A l'entrée, l'état est grave : il existe un état subcomateux avec délire et désorientation. La température est à 39°. L'examen cardiaque montre une tachycardie régulière à 100, des bruits très sourds, un galop présystolique endapexien, une insuffisance aortique avec souffle systolique d'accompagnement et une insuffisance mitrale avec frémissement systolique sans signes de R. M. La radio au lit révèle un gros cœur sans élargissement notable du pédicule et sans épanchements pleuraux. Le foie est un peu gros. Il n'y a pas de rate palpable mais on note l'existence de taches purpuriques et de gingivorragies.

Enfin, un syndrome de néphrite aiguë complète le tableau avec une albuminurie à 0,20 g., une élévation de l'urée sanguine à 1,5 g. o/oo et enfin de nombreuses hématies dans les urines. Le taux d'antistreptokinase est normal. Les hémocultures sont négatives.

Le tableau paraît donc celui d'une cardite rhumatismale avec néphrite associée. Un traitement par l'A.C.T.H. à 150 mg. par jour, puis 100 et enfin 75 mg. du 1<sup>er</sup> au 15 mai amène une chute thermique immédiate de 39° à 36°5 et une amélioration très rapide des signes rénaux qui ont pratiquement disparu le 15 mai.

2° C'est vers le 15 mai que semble débiter une reprise infectieuse caractérisée par la réascension thermique à 39° et l'apparition sans reprise des signes rénaux, d'un foyer de broncho-alvéolite confirmé radiologiquement.

On substitue alors à la thérapeutique hormonale un traitement antirhumatismal banal associé à 2.000.000 de pénicilline par jour. Puis le traitement hormonal est repris après quelques jours d'interruption, associé à un traitement antibiotique.

La température reste alors le plus souvent entre 37° et 37°8 avec quelques clochers à 39° ou 38°2.

3° L'apparition au début du mois de juillet, d'une douleur à la face interne de la cuisse droite, fait découvrir le 4 juillet, une masse inguinale, bridée par l'arcade crurale, très douloureuse, pulsatile, expansive, donnant l'impression d'une fémorale dilatée, ectasique, écrasée par l'arcade. Les poulx sous-jacents ne sont pas perçus, les oscillations sont nulles, le pied droit est refroidi avec légère cyanose. L'arrêt circulatoire est donc certain.

On ne peut faire que le diagnostic d'**anévrisme embolique**, donc celui d'**endocardite infectieuse**. On remarque alors une splénomégalie très nette (qui n'existait pas initialement).

Le 8 juillet, **les hémocultures** permettent d'isoler un staphylocoque ne virant pas le mannitol mais retrouvé dans le sang veineux et artériel. L'électrophorèse ne montre qu'une augmentation modérée des  $\alpha$  2-globulines. Malgré un traitement antibiotique, comportant 5.000.000 de pénicilline et 2 g. de streptomycine qui entraîne une certaine amélioration des signes locaux au niveau de l'anévrysme embolique et une baisse de la température, le syndrome infectieux évolue à bas bruit, et les signes d'insuffisance cardiaque s'aggravent. Il n'y a pas de reprise nette du syndrome néphritique. La mort survient le 6 août dans un état de marasme avec chute de la réserve alcaline à 33 volumes.

4° La vérification anatomique macroscopique et histologique pratiquée par le Docteur Perrin a montré les lésions suivantes :

1° **Cœur** : Poids 420 g., volume à peu près normal. Péricarde normal.

**Endocardite mitrale du type rhumatismal** avec insuffisance mitrale, certaine sans rétrécissement mitral. L'aspect est celui d'une endocardite **ancienne** sans lésions rhumatismales fraîches ni lésions d'endocardite infectieuse.

**Endocardite végétante aortique.** Il existe le long du bord libre des sigmoïdes des végétations très importantes en choux-fleurs, parfois pédiculées.

L'existence d'une **soudure commissurale** entre les valvules antérieure gauche et postérieure est très en faveur d'une endocardite rhumatismale **antécédente**.

Il n'y a pas de perforation valvulaire.

L'auricule droit est occupé en totalité par une thrombose récente.

Les autres cavités cardiaques sont normales.

Les coronaires sont perméables.

L'examen histologique montre au niveau d'une vingtaine de coupes les lésions suivantes :

— le fragment de végétation aortique est essentiellement formé de fibrine et l'aspect est celui d'une endocardite infectieuse subaiguë.

— un fragment de mitrale est formé de tissu fibreux dense et lamelleux avec quelques cellules inflammatoires éparses mais sans aucun aspect d'endocardite évolutive.

— le myocarde ventriculaire gauche présente d'évidentes altérations diffuses mais surtout marquées sur la face antérieure et sur le bord gauche. Il s'agit surtout d'altérations parenchymateuses : un grand nombre de fibres sont altérées. Il s'agit soit de ségrégation, soit d'aspect trouble du protoplasme, mais surtout de vacuolisation des fibres : ces vacuoles optiquement vides sont, soit isolées, soit groupées dans les mêmes fibres qui ont alors un aspect en chapelet ou en sac plein de billes. Cet aspect est très particulier et très commun sur les coupes ; ce n'est pas un artéfact car certaines zones sont normales. Il n'existe aucune lésion inflammatoire. Les réactions interstitielles sont aussi très modérées : quelques rares zones de sclérose fine réticulée, quelques bandes conjonctives d'aspect très récent en particulier dans les zones sous-endocardiques.

— le myocarde ventriculaire droit est pratiquement normal.

— le septum ne montre d'altération que dans la partie haute. Les lésions y sont les mêmes que dans le ventricule gauche mais ici particulièrement nettes, en ce qui concerne les lésions parenchymateuses.

2° **L'anévrisme fémoral droit** est situé sur le trajet de la fémorale commune. Sa dissection est rendue très difficile par une gangue très inflammatoire dense avec très nombreux ganglions très adhérents. La poche anévrysmale commence à 1 cm environ au-dessous de l'arcade crurale. Elle a le volume d'une grosse noix. La paroi interne est lisse, comparable à l'endothélium de l'artère sous-jacente. Aucune thrombose intra-anévrysmale. La poche a la forme d'une poire à grosse extrémité supérieure terminée par

un collet qui la rattache à la fémorale et prolongée en arrière de celle-ci par un récessus borgne.

L'extrémité inférieure effilée donne issue aux deux fémorales : la fémorale superficielle perméable et la fémorale profonde complètement thrombosée.

La paroi de l'anévrysme est formée de tissu lardacé à la surface duquel courent plusieurs grosses veines complètement thrombosées. L'examen histologique montre que la paroi est formée de plusieurs couches superposées. En surface, elle est formée d'un tissu conjonctif en fibres étoilées, très lâche, oedémateux avec peu de cellules et où persistent quelques fibres élastiques dissociées. La zone profonde est formée d'un tissu adventiciel très grossier avec de gros trousseaux collagènes dans les mailles duquel on trouve :

- des éléments inflammatoires, cellules lymphomonocytaires sans aucun polynucléaire.

- de très nombreux capillaires à paroi embryonnaire.

- à la partie la plus profonde, de nombreuses artérioles dont la plupart sont le siège d'une panartérite et dont beaucoup sont thrombosées.

### 3° Autres organes :

- **Le foie** : 1.100 gr., présente l'aspect typique du foie cardiaque majeur. Il existe, de plus, une surcharge pigmentaire de pigment ferrique, sidérose secondaire à la stase et à la macrophagie, mais qui étonne par son importance. Aucune organisation conjonctive.

- **La rate** : 150 g., comporte un énorme infarctus et l'infiltration cellulaire assez dense est formée de cellules mononucléées sans aucun polynucléaire.

- **Les poumons** ne présentent pas d'œdème. Il n'y a pas d'hydro-thorax. Il y a un infarctus très étendu du lobe inférieur gauche. Histologiquement, on relève en outre des lésions de poumon cardiaque aigu sans lésions de poumon rhumatismal.

- **Les reins**, de 120 à 130 gr. ne montrent pas de signes histologiques particuliers.

- Enfin, **les ganglions médiastinaux** sont très conjonctifs et oedémateux avec, de plus, une réaction réticulaire nette et hyperplasie des éléments de la trame. Pas de lésions inflammatoires.

Ainsi dans le cas que nous rapportons, le diagnostic est resté longtemps hésitant entre deux éventualités.

- En premier lieu, l'endocardite rhumatismale post-angineuse avec néphrite. Ce diagnostic semblait des plus vraisemblables du fait de l'âge juvénile de la malade, et de la survenue récente (moins d'un an auparavant) de la primo-infection rhumatismale, sans atteinte cardiaque alors reconnue. Néanmoins, l'absence d'élévation du taux des antistreptokinases pouvait entraîner quelques réserves sur l'exactitude du diagnostic initial. D'où traitement hormonal prudemment conduit en raison de la néphrite, et que l'amélioration des signes généraux et rénaux semble d'abord justifier pleinement.

— En second lieu, l'endocardite bactérienne à hémoculture négative. Ce diagnostic paraissait au début ne pouvoir se discuter que par principe. L'absence de splénomégalie et de ralentissement artériolo-artériel, la rareté de l'affection à bref délai après la primo-infection rhumatismale, plaidaient contre lui.

Si secondairement s'est constituée une scène typique d'endocardite infectieuse marquée par l'apparition de la splénomégalie et d'un anévrysme embolique développé à bas bruit, par la résistance au traitement hormonal, par la positivité de l'hémoculture, deux éventualités restaient cliniquement plausibles que rien ne départageait formellement.

1° Il pouvait s'agir d'une greffe bactérienne favorisée par le traitement hormonal sur une authentique endocardite rhumatismale.

2° On devait aussi se demander si, dès le début, l'affection n'avait pas été une endocardite infectieuse à forme trompeuse et avec hémocultures négatives.

C'est l'autopsie qui a apporté des arguments formels en faveur de l'unité et de la continuité du processus morbide d'emblée infectieux. L'endocarde ne présentait, en effet, aucune lésion rhumatismale fraîche. La valvule mitrale épargnée par la maladie d'Osler et les sigmoïdes aortiques étaient le siège d'une endocardite bouillaudale macroscopiquement et histologiquement cicatricielle et non évolutive. Les lésions récentes étaient de siège aortique et du type oslérien le plus net.

Ces constatations anatomo-pathologiques nous ont donc semblé devoir clore le débat en nous démontrant, une fois de plus, combien dans certaines formes la clinique pouvait avoir de difficultés à différencier formellement endocardite infectieuse à hémocultures négatives et endocardite rhumatismale.

B) Nous avons retrouvé d'autres observations tout à fait comparables :

— Ravina, Pestel et coll. ont rapporté le cas d'un jeune homme de 19 ans porteur d'une lésion mitrale anciennement connue, qui a présenté une scène clinique très évocatrice d'une poussée d'endocardite rhumatismale. L'hémoculture était à ce moment négative. Un traitement hormonal, à base d'A.C.T.H., — 100 mg. par jour pendant 3 jours —, puis de cortisone —

100 mg. par jour pendant 2 jours —, entraîna une détente thermique spectaculaire mais de très courte durée et c'est l'aggravation rapide qui incita à réviser le diagnostic et à commencer un traitement antibiotique qui n'empêcha pas la mort, après divers incidents. Les hémocultures restèrent négatives jusqu'au bout. L'autopsie confirma le diagnostic clinique en montrant de très gros paquets de végétations exubérantes et friables sur les valvules mitrales sans aucun aspect évoquant l'endocardite rhumatismale fraîche.

— Mouriquand, Dechavanne, Grenot et coll. ont également constaté, au dixième jour du traitement par l'A.C.T.H. qui avait d'abord semblé favorable, l'aggravation d'une endocardite, considérée jusqu'à ce moment comme rhumatismale. L'apparition de signes cliniques évocateurs permit alors de réviser le diagnostic mais la thérapeutique anti-infectieuse énergique n'empêcha pas la mort et l'autopsie confirma qu'il s'agissait bien probablement d'emblée d'une endocardite infectieuse à hémoculture négative et les auteurs concluent : « Le traitement par l'A.C.T.H. a manifestement aggravé notre malade et donné une marche aiguë à une maladie qui avait jusqu'alors une évolution franchement lente. »

— Derot et coll. ont traité pendant 20 jours, à la dose de 100 mg. de cortisone par jour, une endocardite infectieuse, sans aucune action favorable, même passagère. Bien au contraire, pendant le traitement, sont apparus un épanchement pleural, des arthrites, et deux hémocultures se sont révélées positives à un streptocoque hémolytique très résistant. La guérison a été ensuite obtenue par un très fort traitement à l'érythromycine.

— Nous-mêmes avons eu l'occasion de traiter récemment, un jeune homme de 20 ans qui avait reçu, avant son entrée dans le service, un traitement associant 1.000.000 d'unités de pénicilline et 150 mg. de cortisone pendant 10 jours environ, bien qu'il fût indiscutablement très suspect d'endocardite infectieuse : il avait, en effet, présenté, après une période fébrile lentement installée, une hémiplégié brutale apparemment d'origine embolique. Le malade indiquait que sa température à 40°, au début du traitement, était tombée très vite à la normale, puis était remontée à 38°, 38°5 vers le dixième jour, tandis qu'apparaissaient des sueurs, des céphalées, des arthralgies qui l'ont amené à interrompre spontanément cette thérapeutique.

Dès l'entrée dans le service, nous avons eu la surprise d'obtenir une hémoculture positive pour un streptocoque non hémolytique très résistant *in vitro*, alors que l'apyrexie était totale. La guérison a été obtenue par un très fort traitement antibiotique.

C) Ainsi, dans les cinq cas, dont deux personnels, que nous rapportons, le traitement hormonal a exercé une influence aggravante sur l'évolution d'une endocardite infectieuse.

Sur ces cinq malades, trois sont morts rapidement, deux ont finalement guéri par un traitement antibiotique. Dans quatre cas, le début du traitement hormonal a amené une détente thermique d'une durée très variable de 24 heures à 15 jours.

Deux de ces endocardites infectieuses sont toujours restées, avant et après la cortisone, à hémoculture négative, deux fois le germe rencontré a été un streptocoque, une fois un staphylocoque. L'aggravation ne paraît donc pas liée au type bactérien, ni au type d'endocardite infectieuse.

Les doses de cortisone ou d'A.C.T.H. sont restées assez modérées et il est même surprenant de constater que les accidents infectieux n'ont pas atteint des malades ayant reçu des doses énormes d'hormones, comme cela arrive parfois.

Le fait que, dans notre observation V 667, les hémocultures d'abord négatives se sont révélées ensuite positives après l'A.C.T.H., amène à penser que ces hormones sont peut-être susceptibles de positiver l'hémoculture, au cours d'endocardites infectieuses à hémoculture négative. On a dit souvent que ces formes correspondaient à un mode de réaction tissulaire spécial de l'organisme, à une exagération de la réponse inflammatoire à l'agression microbienne, avec, comme conséquence, la disparition du germe, retranché dans l'épaisse réaction tissulaire. Si cette interprétation est exacte, il serait assez normal que la cortisone puisse posséder une telle action.

Le désir de voir se positiver ces hémocultures désespérément négatives et d'effectuer, en tous cas, un véritable test thérapeutique peut-il justifier, en cas de doute, un traitement hormonal ? Les dangers de l'entreprise ne sont certainement pas négligeables. Néanmoins, un traitement d'essai, court et à petites doses ne dépassant pas 100 mg. de cortisone par jour, très surveillé en milieu hospitalier, pourrait peut-être rendre des services.

Il n'y a guère à insister sur le mécanisme éventuel de cette aggravation des endocardites infectieuses. Nous avons vu que beaucoup de travaux cliniques et de laboratoire permettaient d'ores et déjà de redouter cette éventualité dont la principale conséquence pratique doit être d'augmenter la surveillance des adultes atteints d'endocardite rhumatismale traités à la cortisone.

**En conclusion**, en matière d'endocardite infectieuse, la cortisone et l'A.C.T.H. peuvent donc aboutir à des résultats très variables et même opposés.

— Utilisées dans le traitement de l'endocardite rhumatismale évolutive, elles peuvent **favoriser l'éclosion de bactériémies et même d'authentiques endocardites infectieuses d'évolution péjorative.**

— Au cours de l'endocardite infectieuse, elles peuvent **entraîner une aggravation de la maladie**, d'ailleurs difficile à estimer exactement dans une affection restant souvent redoutable malgré les antibiotiques.

— Chez certains malades atteints de maladie d'Osler, et spécialement dans la forme à hémoculture négative, **il semble bien qu'elles puissent, associées aux antibiotiques et même isolément, obtenir des améliorations, voire peut-être des guérisons inespérées.**

— Il est difficile de délimiter exactement les critères à partir desquels on pourrait éventuellement décider d'introduire dans le traitement de l'endocardite infectieuse l'A.C.T.H. et de la cortisone.

Si la plus grande prudence s'impose évidemment en ces matières, il serait peut-être souhaitable pourtant que, du moins dans les meilleures conditions de conclusions vraiment scientifiques, puissent se poursuivre à l'occasion des tentatives thérapeutiques qui ont déjà pu être fructueuses dans d'autres affections microbiennes.

Ces tentatives paraissent surtout légitimes s'il est apparu une insuffisance cardiaque grave qu'on sait ne devoir régresser qu'exceptionnellement par les autres méthodes thérapeutiques. Elles devraient être toujours prudentes, peu prolongées, et associées à la thérapeutique antibiotique.

## B) Utilisation des anticoagulants.

Divers auteurs (J. Mac Lean et coll., L.N. Katz et S.R. Elek, C.E. Leach et coll., L. Loewe et coll.) ont étudié l'introduction systématique d'anticoagulants dans le traitement de l'endocardite infectieuse. Ils pensaient ainsi gêner la formation des amas fibrineux qui constituent l'essentiel des végétations, rendre les bactéries plus facilement accessibles aux antibiotiques et réduire la fréquence des embolies. W.S. Priest, J.M. Smith, Ch.J. Mac Gee, devant les résultats contradictoires de ces premiers travaux, se sont livrés à une étude systématique de cette question en comparant sur le plan clinique et anatomo-pathologique, 15 cas traités avec adjonction d'anticoagulants et 19 cas traités sans anticoagulants. Ils ont pu ainsi constater qu'il **n'y a aucun argument clinique ou anatomique permettant de penser que les anticoagulants constituent un appoint indispensable au traitement antibiotique.** Chez les malades ayant reçu de l'héparine ou de l'anathrombase, le pourcentage de guérison n'a pas été augmenté, les lésions histologiques n'ont subi aucun changement appréciable et les embolies majeures n'ont pas été moins fréquentes. Enfin, **deux cas d'hémorragie mortelle sont survenus qui ont pu être rattachés à l'usage de cette thérapeutique** sans qu'une preuve formelle ait toutefois pu en être apportée. Une telle éventualité ne saurait d'ailleurs surprendre dans une maladie qui comporte déjà de par la formation possible d'anévrysmes mycotiques un risque hémorragique non négligeable.

Le travail de Priest et coll. semble avoir résolu par la négative le problème de l'utilisation systématique des anticoagulants.

Quelques auteurs, à la suite de Donzelot, continuent à préconiser l'emploi de petites doses d'héparine de l'ordre de 100 mg. par jour dans un but anti-inflammatoire et sans que l'efficacité de cette pratique ait pu être démontrée. Par ailleurs on peut être amené, nous l'avons vu, à s'aider de l'héparine pour faciliter les perfusions intra-veineuses prolongées, sans que cela comporte un danger pour le malade, comme Priest lui-même l'a bien souligné d'ailleurs.

## C) Autres traitements adjuvants.

Il y a peu à dire des différentes méthodes proposées pour renforcer l'action de la thérapeutique anti-infectieuse.

G. Basile et coll., G. Agostini, Venturini, Zito ont proposé l'emploi de **microdoses d'adrénaline intra-veineuse** surtout dans les endocardites infectieuses à hémoculture négative pour provoquer une chasse splénique et expulser ainsi dans le torrent circulatoire les germes retenus dans la rate. Ce procédé dérivé de la méthode d'Ascoli provoquerait d'autre part une excitation du système réticulo-endothélial mais cette technique, reposant sur des bases physio-pathologiques assez discutables, est loin d'avoir fait la preuve de son efficacité.

G. Basile et coll. ont recours également aux **extraits cortico-surrénaux totaux** « en raison de leur rôle activateur sur les défenses organiques spécifiques par la formation d'anticorps ».

Djordjevic et coll. ont préconisé les **transfusions répétées** non seulement dans un but anti-anémique, mais aussi pour faciliter la défense contre l'infection. Enfin, Van Crefeld a proposé l'**utilisation des gamma-globulines** dans les endocardites à hémoculture négative.

L'impression d'ensemble que l'on retire de toutes les tentatives faites pour renforcer l'action des antibiotiques et limiter l'importance des complications viscérales n'est pas favorable. Pour l'instant, il semble bien que le seul moyen pratique de réduire au minimum les complications consiste à appliquer le plus tôt possible un traitement anti-infectieux efficace. Nous avons vu, en effet, que le délai écoulé entre le début de la maladie et le début du traitement est un des éléments les plus importants du pronostic.

### III. - Indications nées des diverses complications.

Il n'est pas dans notre dessein de procéder à l'énumération fastidieuse et dépourvue d'intérêt de tous les traitements symptomatiques que l'on oppose aux nombreuses complications viscérales. Nous nous contenterons d'envisager les thérapeutiques relativement propres aux complications viscérales de l'endocardite infectieuse.

#### A) La défaillance cardiaque.

Le traitement tonicardiaque classique a, comme nous l'avons vu, peu de prise sur les insuffisances cardiaques osleriennes. Par contre, le traitement antibiotique ne doit plus, comme on l'a pensé autrefois, être différé de peur d'aggraver une asystolie

menaçante (Sédallian et coll.). Il représente souvent la dernière planche de salut et, comme l'ont souligné R. Froment, puis Brousset et E. Bertrand, il peut encore agir chez des malades apparemment débarrassés de tout élément infectieux. Il mérite donc d'être repris systématiquement dans les insuffisances cardiaques méta-oslériennes. Encore, faut-il alors jauger avec soin le travail supplémentaire que pourra imposer au myocarde défaillant un apport massif de liquide et d'électrolytes et adapter la posologie en conséquence.

#### **B) Les accidents coronariens et le cœur pulmonaire aigu.**

Il y a là une indication non équivoque de traitement anti-coagulant entrepris alors sans souci d'éventuelles hémorragies par rupture d'anévrysme mycotique.

#### **C) Les complications rénales.**

Nous ne reviendrons pas sur les méthodes d'épuration extrarénale qui, comme l'ont montré Djordjevic et coll., ont leur place dans le traitement des formes azotémiques de la maladie d'Osler.

Par contre, nous rappellerons que, comme sur l'insuffisance cardiaque, les antibiotiques ont parfois une action curatrice sur une insuffisance rénale, même si elle s'installe et évolue après la guérison apparente de l'infection. Nous avons rapporté un exemple de cette éventualité.

#### **D) La splénomégalie et le problème de la splénectomie.**

Si l'atteinte splénique reste le plus souvent un symptôme banal de la maladie d'Osler, elle peut faire figure parfois de véritable complication et nécessiter une thérapeutique propre, en l'occurrence la splénectomie chirurgicale.

Une première indication de splénectomie est réalisée par le **drame abdominal de l'infarctus splénique aigu grave**. Cette complication peut, en effet, soit tourner court, soit évoluer vers la rupture splénique et comme A. Tarel l'a montré dans sa thèse, il faut procéder à une splénectomie d'urgence devant tout infarctus splénique aigu au cours de l'endocardite infectieuse. Cette indication est défendue par tous les auteurs et en particulier par G. Giraud et coll.

**Existe-t-il des indications de splénectomie autres que cette indication d'urgence et de nécessité ?**

G. Giraud et coll. estiment que la splénectomie retardée ne peut être proposée que devant l'échec ou les résultats incomplets de l'antibiothérapie et qu'elle est surtout justifiée dans les deux circonstances suivantes :

— s'il existe une splénomégalie tenace avec reprises fébriles, s'accompagnant fréquemment d'une augmentation transitoire du volume de la rate et à plus forte raison si la splénoculture décèle un streptocoque alors que la bactériémie a disparu.

— si malgré une apyrexie de fond la rate demeure nettement augmentée de volume, même modérément, cependant que persiste ou renaît une accélération de la vitesse de sédimentation ou que se produisent des poussées de déglobulisation que l'on a des raisons de considérer comme splénogènes.

Le problème nous paraît ainsi posé correctement. Mais les indications sont peut-être moins larges que le pense G. Giraud.

Dans le cas de la rate tumorale résiduelle, créant une « anémie splénique » chez un malade par ailleurs guéri, il y a là, à notre avis, une indication indiscutable mais exceptionnelle et n'appartenant pas en propre à l'endocardite infectieuse.

Dans le cas de la splénomégalie « accordéon » au cours d'une endocardite infectieuse à rechutes, l'indication ne nous paraît pas formelle, bien au contraire. En effet, rien n'autorise dans ces cas à affirmer que la rate constitue le repaire des germes responsables des rechutes. Dans notre observation (Mme Sav...), une splénectomie pratiquée en se basant sur certains des critères proposés par Giraud, nous a révélé que la rate n'était paradoxalement le siège d'aucun abcès ni même d'aucun infarctus ancien ou récent et que le tissu splénique restait stérile à la culture. La splénectomie n'a d'ailleurs en aucune façon modifié l'évolution à rechutes de la maladie.

K. Fellingner et W. Weissel ont rapporté l'observation de 11 splénectomies au cours de l'endocardite infectieuse, exécutées après échec de l'antibiothérapie. Dans 3 cas, le succès fut net et la maladie évolua jusqu'à la guérison. Dans 2 cas, la guérison ne se produisit qu'après utilisation d'un nouvel antibiotique qui n'avait pas été utilisé avant l'opération. Dans 6 cas, la mort survint malgré l'opération.

Le problème difficile, voire insoluble, à résoudre cliniquement à « ventre fermé » de la présence ou de l'absence de lésions

anatomiques à type d'infarctus et surtout d'abcès spléniques doit limiter considérablement, à notre avis, les indications de splénectomie au cours de la maladie d'Osler. On ne peut nier les rares résultats heureux obtenus par cette méthode, mais l'on ne discerne pas clairement encore les critères qui, à coup sûr, permettraient d'en poser l'indication.

Au total, les indications de splénectomie se réduiraient donc, pour nous :

- à la splénectomie d'urgence en cas d'infarctus aigu grave,
- à la splénectomie retardée en cas d'anémie splénique résiduelle,
- à la splénectomie de désespoir chez des malades qui ont épuisé les ressources de l'antibiothérapie.

#### E) Les anévrysmes mycotiques.

Nous avons vu que ces anévrysmes peuvent soit évoluer dans l'ombre de l'endocardite infectieuse, soit peut-être représenter un foyer infectieux capable d'une évolution autonome.

Leur traitement doit d'abord et toujours comporter une cure d'antibiotiques, même si l'infection générale est apparemment éteinte. Les antibiotiques sont, en effet, capables à eux seuls très souvent de faire régresser ces anévrysmes. Nous avons constaté nous-mêmes cette éventualité.

Mais dans certains cas, l'anévrysme évolue malgré les antibiotiques. On doit alors opérer à la fois pour éviter les complications locales et pour procéder ainsi à l'excision d'un foyer capable d'entretenir l'infection. Le traitement chirurgical devra toujours être effectué sous couvert d'antibiotiques. Il ne sera malheureusement possible que lorsque le siège de l'anévrysme est accessible à la chirurgie. C'est dire que les interventions ont toujours ou presque porté sur des anévrysmes des membres (Hurwitz et Arst).

Il faut néanmoins souligner que les anévrysmes mycotiques sont à l'origine d'hématomes sous-duraux dont Kmisky et Merritt ont réuni six observations parmi 31 cas d'endocardite infectieuse à forme « cérébrale ». Cette localisation offre une première difficulté : c'est sa latence. On devra penser à la rechercher systématiquement car elle est à l'origine d'hémorragies cérébro-méningées mortelles. Une seconde difficulté se présente ensuite, sur le plan du traitement chirurgical ; néanmoins, Moreau et coll. ont montré que l'intervention reste alors possible et peut aboutir à un succès local et général.

## E. — TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

L'endocardite infectieuse reste actuellement une maladie redoutable. On peut espérer, certes, améliorer encore dans des proportions sensibles le pourcentage de guérison. Il sera pourtant toujours plus simple de tendre à en assurer une prophylaxie, sinon totale, du moins très étendue.

Dans quelle mesure la prophylaxie de l'endocardite infectieuse est-elle possible ? Pour répondre à cette question, il faut évoquer rapidement deux points particuliers, la proportion des cas dans lesquels les causes probables sont connues, et les moyens thérapeutiques dont on dispose pour enrayer le développement de l'endocardite infectieuse à partir de ces causes.

### I. - Causes déclenchantes.

Nous ne reviendrons pas longuement sur le problème étiologique très largement traité dans tous les ouvrages classiques. Le danger des extractions dentaires, de l'amygdalectomie, des fausses couches, des opérations génito-urinaires même limitées à des manœuvres peu traumatisantes comme la cystoscopie, des infections cutanées, en somme de toute opération et de tout foyer infectieux susceptible de déclencher une bactériémie chez un cardiaque valvulaire, n'est nié par personne.

**Sur 82 cas, nous avons ainsi retrouvé 41 fois une porte d'entrée possible ou très probable** représentée :

— 23 fois, par une extraction ou un gros abcès dentaire entrant très probablement en ligne de compte.

— 10 fois, par une carie dentaire pouvant entrer en ligne de compte.

— 2 fois, par un avortement.

— 2 fois, par une appendicite.

— 1 fois, par une suppuration cutanée.

— 1 fois, par un orgelet.

— 1 fois, par une furonculose.

— 1 fois, par une commissurotomie pour rétrécissement mitral.

C'est donc la bactériémie consécutive aux affections ou aux extractions dentaires, qui arrive au premier rang pour tous les auteurs. Mac Entèrgart et Porterfield (pour ne citer qu'un travail récent très précis) ont obtenu, sur 200 cas, 113 hémocultures post-opératoires positives presque toujours pour un streptocoque (108 cas). Ils ont montré qu'il est difficile d'établir un rapport entre le degré d'infection buccale et gingivale et la fréquence de la bactériémie.

**Celle-ci, par contre, s'avère être très nettement sous la dépendance de l'acte opératoire et de sa durée.**

Cette notion expérimentale est de toute première importance sur le plan prophylactique. Nous pensons que **les très larges extractions dentaires sont si redoutables qu'elles peuvent même déterminer une endocardite infectieuse primitive** chez un sujet dont le cœur était antérieurement normal. Dans notre observation S 316, s'est développée, après une extraction massive de 23 dents, une endocardite infectieuse apparemment primitive à forme d'insuffisance aortique à hémoculture négative mais avec streptocoque présent dans le liquide céphalo-rachidien recueilli à la suite d'une hémorragie méningée.

Dans une autre observation qui n'entre pas dans notre statistique mais nous a été communiquée par le Professeur Froment, une endocardite infectieuse primitive (aussi sûrement qu'on puisse le dire sans contrôle anatomique) a succédé chez une femme d'un certain âge, à une extraction dentaire massive de 16 dents. La lésion valvulaire acquise était à type d'insuffisance mitrale et l'hémoculture permit d'isoler un streptocoque.

Une porte d'entrée nouvelle est représentée depuis quelques années par la chirurgie et l'exploration intra-cardiaque modernes. L'acte chirurgical, après avoir été la première et longtemps la seule thérapeutique efficace, représente aussi maintenant le mode d'inoculation le plus « moderne » ! C'est ainsi que l'une de nos malades (obs. S 689), âgée de 30 ans, a présenté quinze jours après une commissurotomie pour rétrécissement mitral serré, une température que l'hémoculture pratiquée aussitôt a rapporté sans discussion à une endocardite infectieuse à entérocoque dont un traitement immédiat et énergique a amené la guérison rapide et définitive, sans aucun nouveau préjudice valvulaire apparent.

Enfin, à titre de curiosité, rappelons que P. Winchell a relaté un cas d'endocardite infectieuse apparue onze jours après cathé-

térisme intra-cardiaque chez une femme présentant un rétrécissement mitral, malgré l'administration de pénicilline avant et après l'intervention.

## II. - Application pratique du traitement prophylactique.

La prophylaxie se trouve donc limitée aux facteurs déclenchants connus. C'est dire que, bien conduite et efficace, elle pourrait peut-être prétendre à faire diminuer de 40 à 50 % l'incidence de l'endocardite infectieuse.

Sur un plan général, il importe d'une part d'éviter chez un cardiaque les petites opérations responsables de bactériémie, de ne les pratiquer qu'à bon escient et sous couvert d'antibiotiques, enfin, de traiter énergiquement tout foyer infectieux même minime.

C'est probablement à l'utilisation généralisée des antibiotiques qu'est due la diminution nette de l'incidence de l'endocardite infectieuse constatée par certains auteurs anglo-saxons.

Sur le plan plus particulier mais encore très important des causes dentaires, des notions prophylactiques plus précises ont été acquises. Il faut d'abord demander aux dentistes de renoncer aux longues opérations et aux extractions massives chez les cardiaques (et même peut-être chez les sujets au cœur indemne). Il faut ensuite conseiller aux cardiaques valvulaires ou congénitaux de faire traiter et surveiller très régulièrement et très minutieusement leur dentition. C'est là le précepte d'hygiène pratique le plus valable qu'ils aient à suivre.

Il faut enfin, ne procéder aux soins dentaires et particulièrement aux extractions que « sous couvert » d'antibiotiques. Il est malheureusement bien difficile de conseiller un antibiotique et un dosage valable dans tous les cas. On a montré l'inefficacité de petites doses de pénicilline de l'ordre de 100.000 (Thill et Meyer) à 1.000.000 d'unités (R.J. Glaser et coll.). Il paraît prudent d'employer 2.000.000 d'unités par jour, pendant trois à quatre jours, en commençant 24 heures avant l'extraction au rythme de 1.000.000 d'unités environ d'un mélange associant pénicilline ordinaire et pénicilline-retard toutes les douze heures.

Tout autre antibiotique peut, bien entendu, être employé et l'on comprend que l'on utilise plus volontiers actuellement ceux

qui s'administrent per os. Nous avons constaté le développement d'une endocardite infectieuse à entérocoque à l'occasion de soins dentaires chez un malade (obs. Cav...) qui recevait 1,5 gramme d'auréomycine per os par jour. Ce fait troublant n'infirmes pas pour autant certains travaux théoriques (O. Roth) qui ont montré l'efficacité de l'auréomycine contre les bactériémies consécutives aux avulsions dentaires.

Connaissant à la fois le risque représenté par certaines « portes d'entrée » et l'impuissance relative dans laquelle on se trouve à en supprimer radicalement l'effet, on devra donc surveiller les cardiaques dans de telles circonstances et pratiquer au moindre fébricule des hémocultures répétées.

---



## ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC

---

Nous n'envisagerons pratiquement que le pronostic de « départ », c'est-à-dire celui que l'on peut porter au début de l'affection avant le traitement. Ainsi nous ne reviendrons pas sur les diverses complications qui émaillent l'évolution et dont nous avons au passage précisé la valeur pronostique, chaque fois qu'il y avait quelque intérêt à le faire.

Le pronostic est lié à des **facteurs étiologiques**, tels le sexe, l'âge, et le type de la lésion pré-existante, à des **facteurs cliniques**, tels le degré de dénutrition et l'insuffisance cardiaque, à des **facteurs bactériologiques** et enfin à des **facteurs thérapeutiques**, comme la durée de la maladie avant traitement.

### I. - Facteurs étiologiques.

- **L'âge** retentit assez nettement sur le pronostic. Comme le montre notre courbe de survie décade par décade de 10 à 70 ans (compte tenu du nombre de cas dans chaque décade), le pourcentage de mortalité passe de 33 % entre 20 et 30 ans, à 50 % entre 40 et 50 ans. L'âge moyen de nos survivants est de 33,2 contre 39,1 pour nos décès (tableau VIII).

Cates et Christie, dont les malades avaient un âge moyen de 31,7 années (déviations standard  $\pm 13,1$ ), évaluent la mortalité à 44 % pour le groupe d'âge de 20 à 25 ans et à 70 % pour le groupe d'âge de 50 à 60 ans.

Le Bozec évalue la mortalité à 30,76 % pour le groupe d'âge de 20 à 30 ans et à 36,84 % pour le groupe d'âge de 50 à 60 ans.

Friedberg obtient 78,3 % de guérison avant 40 ans et 52,7 % après 40 ans.

Ainsi plus le sujet est âgé, plus ses chances de survie sont faibles.

TABLEAU VIII

SURVIE PAR DÉCADE



• **Le sexe** a une certaine influence sur le pronostic : sur 43 cas masculins, nous avons enregistré 23 décès (53 %) et sur 39 cas féminins, 10 décès (25 %).

Cates et Christie relèvent un pourcentage de guérison de 47 % chez leurs malades du sexe masculin et 57 % chez leurs malades du sexe féminin.

Le Bozec a une mortalité de 29,21 % chez les femmes et de 38,93 % chez les hommes.

**L'endocardite infectieuse est donc plus redoutable chez les hommes**, mais la différence est statistiquement à peine significative pour Cates et Christie et nos chiffres sont trop modestes pour que nous puissions insister sur la gravité de l'endocardite infectieuse dans le sexe masculin.

• **Le type de la lésion pré-existante** : la lésion cardiaque sur laquelle se greffe l'endocardite infectieuse exerce une influence nette sur le pronostic.

Dans le groupe des lésions endocarditiques, les lésions mitrales ont le meilleur pronostic avec un pourcentage de mortalité de 23,5 % (Le Bozec), 43 % (Cates et Christie) et pour nous de 3 sur 21, suivies par les lésions aortiques avec un pourcentage de mortalité de 37,7 % (Le Bozec), de 51 % (Cates et Christie) et pour nous de 11 sur 21. Enfin, les lésions mitro-aortiques ont le plus fort pourcentage de mortalité : 43,3 % (Le Bozec), 57 % (Cates et Christie), et pour nous de 18 sur 34 cas traités.

Les lésions congénitales ont un bon pronostic d'ensemble avec une mortalité allant de 18 à 27 % selon le type pour Cates et Christie, égale à 34,6 % pour Le Bozec et pour nous de 1 sur 6 cas.

Enfin, les formes apparemment primitives ont un pronostic particulièrement grave : 11 décès sur 16 malades traités par Le Bozec dans ces conditions et 3 décès sur 5 cas traités par nous.

On peut donc retenir essentiellement **le mauvais pronostic des endocardites infectieuses survenant sur cœur antérieurement sain ou sur lésions aortiques ou mitro-aortiques et le bon pronostic des endocardites infectieuses greffées sur les cardiopathies congénitales**. Le paradoxe de la haute mortalité dans les formes primitives peut s'expliquer en partie par le siège habituellement aortique de la greffe.

## II. - Facteurs cliniques.

• **L'existence d'une défaillance cardiaque** avant le traitement est de très mauvais pronostic puisque Cates et Christie voient leur pourcentage de mortalité passer de 31 % à 79 % et 97 % suivant que la défaillance cardiaque est absente, modérée ou sévère. Le Bozec, de même, relève un pourcentage de mortalité de 81 %

dans les cas traités après l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

- Il est un facteur que méconnaissent les auteurs français et auquel les Anglo-Saxons attachent une grande importance, c'est le **degré de dénutrition du malade**. Cates et Christie, par exemple, estiment que les chances de décès sont de 33 % chez les malades en bon état, de 49 % chez les malades dénutris et de 70 % chez les malades émaciés.

### III. - Facteurs bactériologiques.

- Le type bactériologique de l'endocardite infectieuse exerce également une influence sur le pronostic.

C'est ainsi que les cas d'endocardite infectieuse à hémoculture positive comportent un pourcentage de mortalité de 29,80 % pour Le Bozec, 22,8 % pour Friedberg, de 33,3 % pour nous, et les cas à hémoculture négative de 43,28 % pour Le Bozec, de 61,5 % pour Friedberg, et de 47,5 % pour nous.

Les endocardites infectieuses à streptocoque ont, pour Le Bozec, une mortalité immédiate de 14,28 % et de 20 % pour nous.

Les endocardites infectieuses à entérocoque apparaissent plus graves avec une mortalité immédiate de 30 % pour Le Bozec et de 36 % pour nous.

- La résistance du germe aux antibiotiques n'exerce pas sur le pronostic une influence directement proportionnelle. D'ailleurs, on ne peut guère apprécier ce facteur qu'en se limitant aux cas traités par la pénicilline, avant l'apparition des autres antibiotiques.

Friedberg obtient ainsi un pourcentage de guérisons de :

|        |                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------|
| 82,7 % | lorsque le germe est sensible à 0,01 à 0,04 unité de pénicilline. |
| 86,2 % | — — — à 0,05 à 0,1 unité de pénicilline.                          |
| 77,7 % | — — — à 0,12 à 1 unité de pénicilline.                            |
| 0 %    | — — — à plus de 1 unité de pénicilline.                           |

Pour tous les antibiotiques, on peut penser qu'il se produit le même phénomène que pour la pénicilline : au-dessous d'un certain niveau, le taux exact de la résistance n'exerce qu'une faible incidence sur le pronostic, tandis qu'au-dessus, le pronostic s'aggrave brusquement.

Avec la multiplication des antibiotiques, il est probable que l'incidence de ce facteur diminuera car les microbes ne semblent pas actuellement en passe de gagner la « course à la résistance ».

#### IV. - Facteurs thérapeutiques.

- Un des éléments qui domine le pronostic (peut-être, nous le verrons, parce qu'il retentit fortement sur un certain nombre d'autres), c'est la **durée de la maladie avant la mise en œuvre du traitement.**

L'incidence de ce facteur, si elle apparaît évidente sur le plan théorique, a été discutée en pratique : non pas, bien évidemment, que tous les auteurs ne s'accordent à souhaiter le traitement précoce du plus grand nombre de malades, mais parce que les résultats obtenus n'apparaissent pas à certains meilleurs chez les malades traités au plus tôt.

A. Merzweiler, A.M. Walter et C. Heilmeyer, tout en soulignant que leur opinion est contraire aux conclusions habituellement admises, pensent que la durée de la maladie avant le traitement n'exerce pas une influence évidente sur le pronostic. Ce point de vue découle d'une étude statistique — très précise sur le plan mathématique — d'une série de 1133 cas. L'écart entre le pourcentage de 59,16 % de mortalité chez les malades traités après un mois d'évolution et celui de 66,14 % chez les malades traités après 10 mois d'évolution n'est, en effet, pas mathématiquement significatif. Comme nous avons déjà eu l'occasion de le faire remarquer, les cas envisagés par les auteurs allemands sont à mettre à part à cause du très fort pourcentage d'endocardites infectieuses à hémoculture négative qu'ils comportent.

Si nous avons cité l'opinion de Merzweiler, **nous croyons devoir nous rallier plutôt aux conclusions des auteurs beaucoup plus nombreux qui ont établi l'influence d'un traitement précoce sur le pronostic.**

C.K. Friedberg a constaté que le pourcentage de guérison est de 100 % pour 9 cas traités avant deux semaines, reste de 85,7 % pour 42 cas traités entre un et deux mois, et tombe à 57,8 % pour 19 cas traités entre deux et trois mois et à 55,9 % pour 34 cas traités après quatre mois.

Pour Cates et Christie, le pourcentage de décès est de 36 % chez les malades traités avant 9 semaines et de 62 % chez ceux qui ont été traités après 20 semaines.

Priest estime que la durée moyenne de la maladie avant le traitement a été de 9,2 semaines dans les cas guéris et de 22,5 semaines dans les cas mortels.

Le Bozec pense, sans apporter de chiffres, que le traitement précoce constitue un élément favorable.

Nous-mêmes (pour 73 sujets dont la maladie avait débuté de façon suffisamment nette) avons noté que pour 45 sujets guéris, la durée moyenne de la maladie avant le traitement a été de 7,4 semaines tandis que pour 28 sujets décédés, la durée moyenne avait été de 17 semaines.

Malgré les difficultés que l'on éprouve à apprécier correctement la période pré-thérapeutique et qui introduisent, dans ces chiffres, un coefficient d'erreurs important, **nous concluons donc avec Friedberg** : "at present, the most importance cause of failure is delay in treatment".

- Il est un autre élément, d'ordre thérapeutique, qui exerce une très grande influence sur le pronostic. c'est **l'insuffisance du traitement** puisque Friedberg estime que sur 42 échecs, 21 fois un traitement inadéquat était en cause, mais qu'entendre exactement par traitement inadéquat ? Cette notion, logique certes, est un peu subjective.

- Divers auteurs jugent nocifs des **essais thérapeutiques antérieurs à doses insuffisantes**, voire insignifiantes. Nous devons avouer que, sur notre trop courte série, nous n'avons pas pu apprécier exactement le rôle de tels essais. Dans l'état actuel des choses, on ne peut guère en affirmer la nocivité que si on a l'occasion de constater nettement qu'ils ont provoqué le développement de la résistance du germe, fait exceptionnel.

Nous poserons, en terminant, une question dont nous ne pouvons pas apporter la réponse. Un traitement erroné par la cortisone, avant que soit posé correctement le diagnostic d'endocardite infectieuse, est susceptible, nous l'avons vu, d'aggraver sur le moment la maladie. Mais la cortisone administrée en début d'évolution n'influence-t-elle pas le pronostic ultérieur ?

**Tous ces éléments de pronostic se combinent étroitement**, comme Cates et Christie le font remarquer :

— Une des raisons du meilleur pronostic des lésions congénitales tient à ce que le malade est moins souvent alors émacié et en défaillance cardiaque.

— L'influence de la durée de l'infection avant traitement s'exerce, en grande partie, par l'intermédiaire de la dénutrition et de la défaillance cardiaque. Si l'on élimine ces deux facteurs, l'écart de mortalité entre les patients traités tôt et ceux traités tardivement diminue beaucoup.

**En conclusion, le pronostic repose essentiellement sur l'âge (mais seulement au-dessus de 50 ans), sur l'étendue des lésions endocarditiques antérieures, sur l'état du myocarde, sur l'état de dénutrition, sur la positivité ou la négativité de l'hémoculture, sur la résistance éventuelle du germe (mais seulement à partir d'un seuil), enfin, sur le retard apporté dans l'institution du traitement.**

Parmi ces divers éléments, nous ne pouvons agir que sur le dernier (mais peut-être, le plus important). Aussi, faut-il s'efforcer de traiter très tôt tous les malades, ce qui implique de la part des médecins praticiens un dépistage précoce appuyé sur des hémocultures techniquement correctes.

---



## CONCLUSIONS

---

I. — L'étude de **82 cas d'endocardite infectieuse traitée par les antibiotiques** dans le service du Professeur R. Froment, fait ressortir une mortalité immédiate de l'ordre de 21,9 %, une mortalité globale de l'ordre de 40,2 % et un pourcentage de guérison de bonne qualité de l'ordre de 41,4 % du total des cas. Il ne semble pas y avoir de différence nette entre les séries de cas traités uniquement par la pénicilline et la streptomycine et celles qui ont bénéficié de toute la gamme des antibiotiques modernes.

II. — L'étude clinique et éventuellement anatomique de l'évolution des cas traités concerne d'abord le **PROCESSUS INFECTIEUX SEPTICÉMIQUE**, dont les divers aspects peuvent être, en cours de traitement, infidèles ou trompeurs, surtout dans l'éventualité d'une endocardite infectieuse à hémoculture négative. Au cours de la première cure antibiotique, la **disparition immédiate du processus infectieux** survient dans 62 % environ des cas. La défervescence et la négativation de l'hémoculture sont alors très rapides. La **rémission suivie de rechute** survient dans 12 % environ des cas. Ces rechutes sont, le plus souvent, très précoces. Leur aspect clinique n'est pas particulier. Leur répétition peut être compatible avec une bonne tolérance de la maladie. La **prolongation sans rémission** survient dans 25 % environ des cas et la maladie est alors très vite mal tolérée. Bien que le facteur infectieux ne soit pas seul directement responsable des décès qui surviennent le plus souvent après sa guérison apparente, la mortalité s'élève à 71 % lorsque la rémission ne se produit pas d'emblée.

III. — L'évolution des SIGNES ET DES COMPLICATIONS CARDIAQUES est d'abord marquée par la **modification des signes valvulaires** qui survient dans un cas sur 10 environ.

L'**insuffisance cardiaque** est présente dans 21,9 % environ des cas dès avant le début du traitement, ou apparaît dans 9,4 % environ des cas pendant et dans 15,6 % environ des cas peu après le traitement ; dans tous ces cas, elle a le même aspect clinique et la même évolution, le plus souvent mortelle, quelquefois curable par les antibiotiques, en règle irréductible par les tonicardiaques. Il convient seulement d'envisager à part l'insuffisance secondaire tardive qui peut s'écarter de ce schéma évolutif. L'étude anatomique et pathogénique de ces cas avec insuffisance cardiaque fait ressortir, au contraire, le polymorphisme du support anatomique et du mécanisme de l'asystolie oslérienne.

Les **accidents coronariens** se traduisent par un tableau d'angor d'effort, d'infarctus, de défaillance cardiaque à marche rapide ou de mort subite. Leur support anatomique et pathogénique est réalisé par l'embolie, l'occlusion ostiale, la thrombose non embolique ou l'anévrysme coronarien.

Les troubles du rythme, le cœur pulmonaire aigu, la péricardite font figure de rareté ou d'exception.

L'étude anatomo-pathologique des lésions endocardiques et sous-endocardiques de la maladie d'Osler ne permet pas d'opposer les lésions relevées dans les cas traités et non traités. Les critères macroscopiques, microscopiques et bactériologiques du diagnostic rétrospectif post-mortem sont ensuite étudiés.

IV. — L'étude des COMPLICATIONS VASCULAIRES permet de constater que la survenue des **embolies** n'est guère influencée par le traitement antibiotique, que le risque d'embolie majeure persiste plusieurs mois après la guérison apparente, enfin que les embols infectants ont pratiquement disparu chez les malades traités. Les **anévrysmes « mycotiques »** peuvent être médicalement curables. Ils peuvent évoluer pour leur propre compte et représenter le seul foyer résiduel d'une endocardite dont le foyer cardiaque est cicatrisée.

L'étude clinique et anatomique des COMPLICATIONS RÉNALES fait ressortir la fréquence relative (de l'ordre de 13,4 %), la gravité et la résistance aux antibiotiques des complications rénales vraies qui apparaissent surtout lorsqu'un long délai s'est écoulé avant l'institution du traitement et dans les formes à hémoculture négative. La gravité éventuelle de l'aspect anatomique de la glomérulo-néphrite parcellaire dite embolique (contrairement aux données classiques) est indiscutable.

Les autres signes et complications sont actuellement d'importance secondaire. Des évolutions inhabituelles peuvent se rencontrer, telle une **progression cirrhogène** des lésions hépatiques.

Il faut souligner l'importance de la MORT SUBITE, qui représente le cinquième des décès et dont on a cherché à préciser les causes.

V. — L'avenir des sujets guéris est conditionnée : par l'existence de **séquelles valvulaires**, qui ne présentent une certaine importance que dans 11 cas sur 38, — de **séquelles extra-cardiaques**, — de **récidives** dans 4 % des cas guéris, — exceptionnellement d'une **reprise de l'évolution rhumatismale**.

VI. — La précocité du TRAITEMENT conditionne souvent son efficacité : d'où l'intérêt de l'étude des éléments du diagnostic précoce, particulièrement délicat lorsque manque le critère bactériologique. **Le concept d'endocardite infectieuse abactériémique** en tant qu'entité nosologique est spécialement discuté.

Le traitement doit tenir compte de la médiocrité des processus de défense spontanée au cours de la maladie abandonnée à elle-même, de l'activité variable (bactériostatique ou bactéricide) des antibiotiques vis-à-vis des germes, et de la mauvaise pénétration de ces produits à l'intérieur des gîtes microbiens.

La **posologie** des divers antibiotiques, les incidents qu'ils peuvent entraîner, le contrôle de leur administration sont ensuite étudiés d'une façon analytique ; et l'intérêt des associations d'antibiotiques se dégage des heureux résultats habituels de l'association de la pénicilline et de la streptomycine, et de l'augmentation du pouvoir bactéricide in vitro et in vivo de certaines autres associations.

La **conduite pratique** du traitement est ensuite envisagée. Le choix de l'antibiotique et de la dose journalière est d'abord empirique pour éviter tout retard ; elle repose ensuite sur l'étude du pouvoir bactériostatique et surtout du pouvoir bactéricide. Il est préférable d'utiliser les antibiotiques dotés de cette dernière propriété. Les **indications particulières en fonction du germe** en cause sont passées en revue : pour le Streptocoque, l'Entérocoque, le Staphylocoque et les autres microbes exceptionnellement en cause. La prééminence de la pénicilline administrée au besoin à doses énormes, seule ou associée à la streptomycine, et l'intérêt de la transposition pratique des données de l'antibiogramme, ressortent de cette étude.

Le **traitement des formes à hémoculture négative** apparaît difficile à conduire et l'on ne peut que proposer un schéma empirique.

Le **problème de la durée du traitement** n'est entièrement résolu ni sur le plan théorique, ni sur le plan pratique où l'on se heurte à l'absence de critères de guérison tant que dure la thérapeutique.

La **surveillance pratique, la cure des foyers infectants, le traitement des rechutes et des récives** sont actuellement bien codifiés.

Des **traitements adjuvants**, il semble que l'on ne puisse guère retenir que l'utilisation prudente de la Cortisone et de l'A.C.T.H. L'usage des anticoagulants doit, au contraire, être abandonné. Les complications peuvent nécessiter l'emploi de thérapeutiques symptomatiques ; en particulier splénectomie devant un infarctus grave ou une anémie résiduelle d'origine splénique, et cure chirurgicale retardée des anévrysmes mycotiques.

VII. — Le **traitement prophylactique** repose sur la prise en considération exacte des portes d'entrée éventuelles, essentiellement dentaires, et sur l'administration préventive des antibiotiques qui n'est pas toujours efficace.

VIII. — Le **PRONOSTIC DE DÉPART** repose sur des données étiologiques dont les plus importantes sont l'âge et le type de la lésion pré-existante — sur des données cliniques, représentées sur-

tout par la défaillance cardiaque et la dénutrition — sur des données bactériologiques, les endocardites à hémoculture négative ou à entérocoque ou à germes très résistants étant les plus graves — sur des données thérapeutiques enfin, puisque le retard apporté au traitement est le facteur le plus péjoratif.

Le Doyen,  
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,  
R. FROMENT.

Vu et permis d'imprimer,  
Lyon, le 13 Janvier 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,  
André ALLIX

---



## BIBLIOGRAPHIE

---

Nous n'avons pu établir une bibliographie complète. Nous nous sommes contentés de citer les références importantes ou que nous avons pu consulter personnellement pour les articles parus avant 1952. Depuis cette date, par contre, nous avons essayé de dresser une liste complète.

- AARSETH S., GAUSTAD V. — Bakteriell Endokarditt. Nord. Med., 1951, **46**, 1091-1122.
- ABAOGLU C. — Endocardite infectieuse et la place de la vitesse de sédimentation dans le diagnostic et le traitement. Tip. Fak. Mecmuasi, 1952, **15**, 876-78.
- ABIGNOLI E. — Conception nouvelle de la maladie d'Osler. Marseille Méd., 1954, **91**, 17-31.
- Les maladies d'Osler à hémoculture négative. Progr. Méd. (Paris), 1952, **80**, 469-74.
- Nouveaux antibiotiques dans la maladie d'Osler. Marseille Méd., 1951, **88**, 432-36.
- ABRAHAM E., JACKSON M.H. — Rupture of the aortic valve and abscesses of the valve ring complicating bacterial endocarditis. Amer. Practit., 1952, **3**, 781-4.
- ACEVES S., CESARMAN T. — Etude clinique de quelques aspects de l'endocardite bactérienne (particulièrement de la courbe thermique). Arch. Mal. Cœur, 1951, **44**, 1138-40.
- AGOSTINI G. — Microdoses d'adrénaline à l'aide du traitement de l'endocardite lente. 1<sup>er</sup> Congrès Mondial de Cardiologie, Paris, 1950. Volume du Congrès. Communications, tome **II**, 89-93. J.B. Baillière, édit. Paris, 1952.
- AHERN J.J., KIRBY W.M.M. — Cure of subacute bacterial endocarditis with Penicillin and Chloramphenicol. Report of a treatment resistant case. J. Amer. Med. Ass., 1952, **150**, 33-36.
- AICARDI J. — Traitement de la maladie d'Osler. Vie Méd., 1954, **35**, 415-24.
- ALSENBERG O.A., BERDAKINA I.E. — Fractions protéiques du sang dans différentes formes d'endocardite. Med. Zh. Kiev, 1953, **23**, 3-11.
- ALBERTSON H.A. — The surgical treatment of patient ductus arteriosus with the report of a case complicated by pneumococci bacterial endocarditis. Va Med. Mont., 1954, **81**, 59-62.

- ALES J.M., ARJONA E., JIMENEZ DIAZ C. — Observaciones sobre la etiología de la endocarditis bacteriana subaguda. *Rev. Clin. Esp.*, 1952, **47**, 224-27.
- ALMKLOV J.R., HANSEN E. — Bacterial endocarditis due to diptheroides. *Pediatrics*, 1950, **5**, 437-42.
- ANDERSON D.G., KEEFER C.S. — The treatment of non hemolytic streptococcus subacute bacterial endocarditis with Penicillin. *Med. Clin. N. Amer.*, 1945, **29**, 1129.
- ANDREONE A. — Endomiocardite brucellare ; osservazioni su un caso clinico. *Minerva Med.*, 1953, **44**, 2052-55.
- ANGRIST A., MARQUISS J. — The changing morphologic picture of endocarditis since the advent of chemotherapy and antibiotic agents. *Amer. J. Path.*, 1954, **30**, 39-63.
- ANTIC R., RADOJCIC V. — Flore microbienne de l'estomac au cours de l'endocardite bactérienne subaiguë. *Srpski. Arhiv.*, 1953, **81**, 345-53.
- ANTIC R. — Sécrétion gastrique et modifications gastriques dans l'endocardite infectieuse subaiguë. *Srpski. Arhiv.*, 1952, **80**, 138-54.
- APPELBAUM E., NICOLSON G.M.B. — Occlusive diseases of the coronary arteries. *Amer. Heart J.*, 1935, 662.
- APPELBAUM E., BRUNO S., HOCHSTEIN E. — Acute endocarditis as a complication in bacterial pneumonie. *J. Amer. Med. Ass.*, 1952, **148**, 93-98.
- ASCHER L. — Bakterielle Endokarditis und Streptomycin. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1951, **81**, 774-75.
- ASCOLI P. — Récidives d'endocardite infectieuse subaiguë. Thèse, Paris, 1949.
- AUBERTIN E., DULONG DE ROSNAY Ch., LABADIE P., DU PASQUIER P. — Endocardite verruqueuse subaiguë primitive à staphylocoque. *J. Méd. Bordeaux*, 1952, **129**, 1178-80.
- AVENDANO, AHUMADA. — Endocarditis bacterianas subagudas tratadas con Pénicilina. *Rev. Med. Chile*, 1954, **82**, 19-25.
- BADER M., BADER R., FRIEDBERG C.K. — Causes of failure in treatment of subacute bacterial endocarditis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1952, **148**, 17, 1498-1501.
- BAEHR G. — Glomerular lesions of subacute bacterial endocarditis. *J. Exp. Med.*, 1912, **15**, 330-340.
- BAIN R.C., GERACI J.E., DUSHANE J.W., EDWARDS J.E. — Bacterial endocarditis of the tricuspid valve in a 15Month-old-enfant. *Proc. Mayo. Clin.*, 1952, **27**, 180.87.
- BAKER G.P., PILKINGTON T. — Benemid in the treatment of streptococcal endocarditis. *Lancet*, 1952, **2**, 17-18.
- BALDERMANN M. — Das nephrotische Syndrom bei der subakuten bakteriellen Endokarditis. *Z. Ges. inn. Med.*, 1952, **7**, 766-8.
- Subakute bakterielle Endokarditis. *Arzt. Wschr.*, 1950, **5**, 48-53.
- Observations sur le traitement de l'endocardite bactérienne subaiguë. *Minerva Med.*, 1949, **2**, 933-38.

- BALL K. — Abacterial form of endocarditis with necrosis of the ears. *Brit. Med. J.*, 1950, **4664**, 1236-37.
- BALME H.W., DORMER A.E. — Bacteriostatic agents in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *Brit. Med. J.*, 1954, **4860**, 500-01.
- BARBERA L. — Endocardite ulcéro-végétante valvulaire aortica in ostio bicuspidale e stenotico. *Minerva Med.*, 1951, **42**, 846-49.
- BARROS L.M. — Tratamento da endocardite bacteriana subaguda. *Rev. brasil. Med.*, 1953, **10**, 47-49.
- BARTELHEIMER H., ENGERT W. — Die behandlung der Endokarditis lenta mit antibiotica. *Antibiot. Basel*, 1954, **1**, 46-75.
- BASILE R.C., BASILE G., VENTURINI A. — Quelques considérations sur l'endocardite infectieuse subaiguë à hémoculture négative. *Sem. Hôp.*, 1952, **28**, 1425-27.
- BASSI A., TURAZZA G. — Su di un caso di endocardite batterica subacuta trattato con Cloromicetina. *Rass. Giul. Med.*, 1951, **7**, 319-21.
- BATHOLOMEW A.A. — A case of acute bacterial endocarditis of the tricuspid valve associated with acute phlegmonous enteritis. *J. Roy. Nav. Med. Serv.*, 1954, **40**, 89-95.
- BEATTIE J.W. — Enterococcal endocarditis. *Brit. Med. J.*, 1954, **4878**, 25-27.
- BECK C.A. — Subacute bacterial endocarditis in penicillin-sensitive patients. *J. Amer. Med. Ass.*, 1953, **153**, 1170-71.
- BECKWITH R.R., GOYETTE E.M., SPICER W.S., GRABER C.D. — Therapy of Gram positive bacteremias with presentation of four cases. *Circulation*, 1954, **10**, 56-64.
- BEEBE R.T., MENEELT J.K. — Bacterial endocarditis due to brucella melitensis. *Amer. Heart J.*, 1949, **38**, 5, 788-92.
- BEGON P. — Trois ans de mycothérapie dans la maladie d'Osler. Thèse, Paris, 1949, n° 313, 44 pages.
- BEIGELMAN P.M., RANTZ L.A. — Clinical significance of bacteroides. *Arch. Int. Med.*, 1949, **84**, 605.
- BERENGO A., BUSSINELLO E. — Su un eccezionale caso di endocardite batterica subacuta da bacillus faecalis alcaligenes trattamento con associazione penicillina-sulfamici. *Minerva Med.*, 1953, **44**, 1322-27.
- BERGER A.R., KOSSMANN C.E. — Solitary myocardial abcess in subacute bacterial endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 1951, **35**, 1125-34.
- BERTHOUD E. — Endocardite à entérocoques guérie par la pénicilline. *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1950, **70**, 624-28.
- BERTRAND E. — Les insuffisances cardiaques de la maladie d'Osler. Thèse, Bordeaux, 1951, n° 121.
- BILLIOTET J., EZANNO J. — Sur un cas de maladie d'Osler ayant résisté à la pénicillinothérapie à doses moyennes. Succès de la terramycine. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, **67**, 671-73.
- BINGOLD K. — Bemerkenswerte Erfolge unter antibiotischer Therapie bei früher infasten Krankheiten. *Med. Klin.*, 1954, **49**, 678-82.
- BINGOLD K., TRUMMERT W. — Zur heutigen Therapie und Prognose der Endokarditis lenta. *Medizinische, Stuttgart*, 1952, **35-36**, 1081-86.
- BLAND E.F., DUCKETT J.T. — Rheumatic fever and rheumatic heart disease a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation*, 1951, **4**, 836-43.

- BLOOMFIELD A.L. — The present status of treatment of subacute bacterial endocarditis. *Circulation*, 1950, **2**, 801-10.
- Diagnosis and prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*, 1953, **8**, 290-97.
- BLUM S. — The etiology of endocarditis in childhood. *Arch. Pediat.*, 1952, **69**, 310-15.
- BODEN E. — Rückschau und Stand der Endokarditis lenta Behandlung. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, **77**, 1044-49.
- BODEN E., LOOGEN F. — Therapie der Endokarditis lenta. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1950, **75**, 422-24.
- BOHLAU V. — Die Steigerung der Energumsatzes bei der Endokarditis lenta. *Z. Ges. inn. Med.*, 1952, **7**, 691-94.
- BÖHMIG R., KLEIN P. — Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1953, 1 vol., 312 p.
- BOQUIEN Y., HERVOUËT D., DAUPHIN G., Mlle VERDIER. — Polyangrène aiguë symétrique au cours d'une endocardite aiguë. *Presse Méd.*, 1952, **60**, 1581-83.
- BOULET P., SERRE H., VEDEL A., MIROUZE J., BECHARD C., RIBSTEIN M. — Heureux effets de la Terramycine sur une endocardite d'Osler aggravée par la Pénicilline. Hyposystolie seconde. *Soc. Sci. Méd. Biol. Montpellier*, Séance du 7 mars 1952.
- BOYARSKY S., BURNETT J.M., BARKER W.H. — L'insuffisance rénale dans la glomérulonéphrite embolique compliquant l'endocardite maligne lente. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1949, **84**, 3, 207-215.
- BOYNTON R.D. — Subacute bacterial endocarditis caused by *Gaffkya tetragena*. *New Engl. J. Med.*, 1950, **243**, 738-42.
- BRAMWELL J.C. — The treatment of subacute bacterial endocarditis with Penicillin. 1<sup>er</sup> Congrès Mondial de Cardiologie, Paris, 1950. Communication, tome **2**, p. 85-88. J.B. Baillière, édit., Paris, 1952.
- BREDNOW W. — Endokarditis lenta, ihre Behandlung und Behandlungsergebnisse. *Dtsch. Gesundh. Wes.*, 1952, **7**, 329-33.
- BROCHNER-MORTENSEN K. — Subakut bakteriell endokarditis. *Mskr. prakt. laegegern*, **30**, 120-28.
- BROCK H.J. — Treatment of recurrent subacute bacterial endocarditis by dental extraction. *N.Y. St. J. Med.*, 1952, **52**, 607-09.
- BROUSTET P., BRISOU J., BERGE Ch. — Les aspects de la maladie d'Osler depuis l'ère des antibiotiques. *France Méd.*, 1953, 5-8.
- Endocardite à *Corynebacterium*. Etude de deux souches. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **81**, 686-88.
- BROUSTET P., BROUSTRA, BERTRAND. — Insuffisance cardiaque oslérienne guérie par les antibiotiques. *Soc. Méd. Hôp. Bordeaux*, Séance du 1<sup>er</sup> juillet 1952.
- BROUSTET P. — Comportement du cœur dans les endocardites traitées par la pénicilline. *Presse Méd.*, 1951, **59**, 1434-36.
- La thérapeutique des endocardites malignes par les antibiotiques. *Rev. Prat.*, 1952, **2**, 595-602.

- BRUGSCH T. — Sanierung des infektiösen Herzaffekts. Z. Ges. inn. Med., 1952, **7**, 49-53.
- BRUNSON J.G. — Coronary embolism in bacterial endocarditis. Amer. J. Path., 1953, **29**, 689-701.
- BRUNSDON D.F., ENTICHPAP J.B., MILSTEIN B.B. — A case of subacute bacterial endocarditis due to *Pseudomonas pyocyanea* complicating valvotomy for advanced mitral stenosis. Guy's Hosp. Rep., 1953, **102**, 303-12.
- BRUSSELMANS P. — De nieren der endocarditis lenta. Belg. T. Geneesk., 1951, **7**, 1028-30.
- BURKHARDT R. — Endokarditis lenta reaktive reticulose. Dtsch. Med. Wschr., 1952, **77**, 1482-83.
- CAMELIN A., GARNUNG, VIGNE A.V., FORESTIER. — Les sigmoïdites aortiques infectieuses malignes à hémocultures négatives pénicillino-résistantes. Presse Méd., 1947, **55**, 870-71.
- CAMELIN A., GUIBERT A., NOGER C., TAREL A. — La forme à hémocultures négatives de la maladie d'Osler. 14 cas. Arch. Mal. Cœur, 1948, **40**, 74-78.
- CANNADY E. — The successful use of Penicillin in the treatment of subacute bacterial endocarditis. Illinois Med. J., 1948, **93**, 94-98.
- CARMICHAEL D.B. — Fatal bacterial endocarditis due to staphylococcus aureus. U.S. Armed. Forces Med. J., 1953, **4**, 285-94.
- CATTAN R., CARASSO R., FRUMUSAN P., WEILL FAGE J.C. — Endocardite infectieuse et typhus exanthématique. Deux cas nouveaux traités par l'auroéomycine. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **66**, 1473-79.
- CARNES W.H., TINSLEY C.M. — The pathological results in cases of bacterial endocarditis treated with Penicillin. Stanford Med. Bull., 1946, **4**, 78-90.
- CATES J.E. — Progress in bacterial endocarditis. Postgrad. Med. J., 1952, **28**, 341-49.
- CATES J.E., CHRISTIE R.V. — Penicillin-resistant subacute bacterial endocarditis treated by a combination of penicillin and streptomycin. Brit. Med. J., 1951, **4708**, 653-56.
- Subacute bacterial endocarditis. A review of 422 patients treated in 14 centers appointed by the Penicillin Trials Committee of the Medical Research Council. Quart. J. Med., 1951, **20**, 78, 92-130.
- CHAVANY J.A., OECONOMOS D., HAGENMULLER D. — A propos de l'hémiplégie cardiaque. Coexistence de ramollissement et d'hématome intra-hémisphériques droits chez une mitrale suspecte de maladie d'Osler. Presse Méd., 1954, **62**, 582-83.
- CHENG J.T.O., CAHILL W.J., FOLEY E.F. — L'embolie coronaire. J. Amer. Med. Ass., 1953, **153**, 211-13.
- CHRISTIE R.V. — Penicillin in subacute bacterial endocarditis: report to the Medical Research Council of 127 patients treated in the 24 centers appointed by the Penicillin Clinical Trials Committee. Brit. Med. J., 1946, **1**, 381-91.

- Penicillin in subacute bacterial endocarditis: report to the Medical Research Council on 269 patients treated in 14 centers appointed by the Penicillin Clinical Trials Committee. *Brit. Med. J.*, 1948, **1**, 1-4.
- Subacute bacterial endocarditis. *Brit. Med. J.*, 1953, **4833**, 438-39.
- CLAWSON B.J. — Experimental endocarditis in normal animals and in animals treated with cortisone. *Arch. Path. (Chicago)*, 1953, 268-74.
- COBB C.C. — Bacterial endocarditis caused by coagulase-negative staphylococcus albus. *Brit. Med. J.*, 1952, **4749**, 90.
- CODINA, ALTES J., PIGOAN DE BERISTAIN C. — Infarto de miocardio en el curso de una endocarditis lenta. *Med. Clin. (Barcelona)*, 1948, 327-30.
- COLE A.C.E., MARSHALL C. — Infective endocarditis due to bact. foecalis alcaligenes. *Brit. Med. J.*, 1952, **4789**, 867-70.
- COLLER F.C., DYER D.J. — Acute bacterial endocarditis due to *Pseudomonas Aeruginosa*. *Arch. Path. (Chicago)*, 1951, **51**, 179-85.
- COLLOMB H., MILETTO G., BRYGOO E. — Sur un cas d'endocardite à *Spherophorus Abacedens*. *Réunions Médico-Chirurgicales de Saïgon-Cholon*, 25 juillet 1952.
- Sur un cas d'endocardite à bacille de Pfeiffer. *Réunions Médico-Chirurgicales de Saïgon-Cholon*, 25 juillet 1952.
- COTCHIN E., HAYWARD A. — Streptococcal endocarditis in a pig following intravenous infection of an organism from a natural case. *J. Comp. Path. (Croydon)*, 1953, **63**, 68-73.
- COUMEL H., CAMELIN A., BASTIEN, MARC-ANTOINE. — Les particularités sérologiques des endocardites infectieuses abactériémiques. *Arch. Mal. Cœur*, 1949, **42**, 414-17.
- COURBIN J., PENE P. — Sur deux cas de maladie d'Osler. *J. Méd. Bordeaux*, 1951, **128**, 761-66.
- CORRELL H.L., LUBITZ J.M., LINDERT M.C.F. — Endocardite maligne lente : études anatomo-cliniques de sujets non traités, de sujets traités et de sujets guéris. *Ann. Int. Méd.*, 1951, **35**, 45-58.
- COUTEAUX H. — Intérêt de l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques appliquée au traitement des endocardites à entérocoque. Thèse, Paris, 1953, 770.
- CRESSY N.L., LAHEY W.H., KUNKEL P. — Streptomycin in the treatment of bacterial endocarditis. *New Engl. J. Med.*, 1948, **239**, 497-502.
- CREYX M., LEVY J., VINCEDEAU J., DUBREUIL J. — Maladie d'Osler avec anévrysmes périphériques et réticulo-histiocytose sanguine. *Soc. Anat. Clin. Bordeaux*, Séance du 12-12-1949.
- CROSNIER R., TABUSSE. — Endocardite et endothéliite mélitococcique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, **65**, 739-45.
- CUQ P. — Endocardite maligne lente d'Osler évoluant chez la femme enceinte. Thèse, Toulouse, 1950, **58**.
- CURTIN M. — Chloramphenicol in subacute bacterial endocarditis. *Lancet*, 1950, **2**, 804-05.

- DAWSON M.H., HOBBY G.L., LIPMAN M.O. — Penicillin sensitivity of strains of non hemolytic streptococci isolated from cases of subacute bacterial endocarditis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **56**, 101-10.
- DAWSON M.H., HUNTER T.H. — The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin (fifteen cases) second report. *Ann. Int. Med.*, 1946, **24**, 170-80.
- The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin: results in twenty cases. *J. Amer. Med. Ass.*, 1945, **127**, 129-35.
- DE GENNES L., BRICAIRE H., TOURNEUR R. — Erythromycine dans l'endocardite infectieuse. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, **69**, 377-84.
- DEGUILLAUME R. — Le traitement de l'endocardite lente de Jaccoud-Osler. *Gaz. Méd. France*, 1954, **61**, 293-97.
- DE LAVERGNE V., ARNOULD G., CUNY G. — Endocardite subaiguë à entérocoques. Preuve biologique de son origine dentaire. Maintien de la guérison depuis un an. *Rev. Méd. Nancy*, 1954, **79**, 1-71.
- DELLA SANTA R., MACH R.S., RUTISHAUSER E. — Etude anatomo-clinique de deux cas d'endocardite lente morts en état d'asystolie aiguë au cours d'un traitement à la pénicilline. *Helv. Med. Acta*, 1947, **441**.
- DELORE P., CHAPUY A., RENDU G. — Endocardite infectieuse et aortite syphilitique. *Lyon Méd.*, 1951, **185**, 207-09.
- DENOLIN H. — Le traitement de l'endocardite maligne par la pénicilline. *Arch. Méd. Belg.*, 1950, **5**, 97-104.
- DE OYA J.C., SEGOUIA J.M. — Endocarditis bacteriana subaguda por *Gaffky tetragen*a. *Rev. Clin. Esp.*, 1951, **43**, 413-16.
- DE PAULA NOGUEIRA H. — Endocardite lente expérimentale. 1<sup>er</sup> Congrès Mondial de Cardiologie, Paris, 1950, **1**, 56-62. J.B. Baillière, édit., Paris, 1952.
- DEREUX J. — Endocardite d'Osler. Volumineux anévrysme de l'artère tibiale postérieure. Régression spontanée. Ostéopœcilie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, **69**, 556-59.
- DEMIRLEAU, CORCOS, MOULONGUET M. — Anévrysme de la fémorale primitive, chez une femme enceinte, survenu après une endocardite guérie. Endoanévrysmorrhaphie sous compression aortique directe. Guérison. *Acad. Chir.*, Séance du 16 nov. 1950.
- DEROT M., HERAUX G. — Endocardite maligne ulcéro-végétante aortique à staphylocoques. Péricardite associée. *Concours Méd.*, 1950, **72**, 19, 1489-92.
- DEROT M., Mlle KAHN, MAZALTON M. — Endocardite maligne guérie par l'Erythromycine. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 162-66.
- DE SOUZA REBELLO VAHIA J.L.E. — Perforations et mutilations valvulaires au cours des endocardites malignes. Leur rôle dans la survenue de l'insuffisance cardiaque chez les sujets traités et guéris par la Pénicilline. Thèse, Paris, 1952, 124.
- DI MATTEO J., MONTOUCHET M., CRAMER J. — Endocardite maligne valvulaire associée à la persistance du canal artériel. *Sem. Méd. (Paris)*, 1952, **28**, 487-90.

- DJORDJEVIC B.S., PLAVSIC C., JOSIPOVIC V. — Les affections des artères coronaires au cours de la maladie d'Osler. *Acta Med. iugoslav.*, 1953, **7**, 265-79.
- Endocardite septique subaiguë compliquée d'un infarctus du myocarde, guérie par la Pénicilline et l'Auréomycine. *Arch. Mal. Cœur*, 1950, **43**, 12, 1114-17.
- DJORDJEVIC B.S., DJORDJEVIC, JOKSIC M. — Endocardite infectieuse à hémoculture négative traitée par l'A.C.T.H. et l'Auréomycine. *Srpski Arhiv*, 1953, **80**, 1182-84.
- DJORDJEVIC B.S., LAMBIC I.S. — Lésions rénales avec azotémie et hypertension artérielle au cours de l'endocardite bactérienne subaiguë. *Sem. Hôp.*, 1954, **30**, 636-41.
- Expériences personnelles du traitement de l'endocardite infectieuse par la Terramycine. *VO. sanit. Pregl.*, 1952, **9**, 349-51.
- DJORDJEVIC B.S., DJORDJEVIC-JOKSIC M., LEVENTAL Z., STRASER T. — Récidives de cardite rhumatismale après guérison de la maladie d'Osler ; efficacité de la Cortisone et de l'A.C.T.H. *Presse Méd.*, 1952, **60**, 1726-28.
- DOLPHIN A., CRUICKSHANK R. — Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis. *Brit. Med. J.*, 1945, 897.
- DONZELOT E. — L'électrocardiogramme dans l'endocardite infectieuse subaiguë(d'après 200 cas). *Acta cardiol.*, 1953, **5**, 465-78.
- La maladie d'Osler. 1 vol. Expansion Scientifique Française, édit., 1948, 105 pages.
- Le traitement des formes graves d'endocardite infectieuse subaiguë par la perfusion intra-veineuse de Pénicilline, la Caronamide et l'Héparine. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, **65**, 466-75.
- DONZELOT E., KAUFMANN H., CASTEL Y. — Efficacité de la cortisone dans deux cas d'endocardite infectieuse à hémoculture négative. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, 57-59.
- Intérêt de la cortisone dans le traitement des endocardites infectieuses à hémoculture négative. *Sem. Hôp.* 1952, **28**, 1371-74.
- DONZELOT E., KAUFMAN H., ESCALLE J. — Etude des protides du sérum sanguin dans les endocardites infectieuses subaiguës. *Arch. Mal. Cœur*, 1949, **42**, 405-413.
- DONZELOT E., KAUFMANN H. — Intérêt de l'électrophorèse dans l'étude des endocardites infectieuses subaiguës. *Sem. Hôp.*, 1953, **29**, 1533-1540.
- La forme à hémoculture négative de la maladie d'Osler. *Sem. Hôp.*, 1947, **23**, 1508-13.
- DONZELOT E., KAUFMANN H., ESCALLE J. — Le traitement des endocardites infectieuses subaiguës par la Pénicilline (observation de 100 cas). *Arch. Mal. Cœur*, 1948, **41**, 58-74.
- DONZELOT E., LE BOZEC J.M., LAHAM J., KAUFMANN H. — L'électrocardiogramme dans l'endocardite infectieuse subaiguë d'après 202 cas. *Acta Cardiol.*, 1953, **8**, 465-78.

- DONZELOT E., KAUFMANN H., MONTOUCHET P. — Sur un cas d'endocardite infectieuse maintenu apyrétique par l'Auréomycine (850 g. en un an) et guéri par une thérapeutique complexe. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, **67**, 1185-89.
- DONZELOT E., KAUFMANN H., VERNANT P. — L'endocardite infectieuse subaiguë primitive ; ses rapports avec le typhus exanthématique. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **66**, 9-10, 379-86.
- DONZELOT E., LE BOZEC J.M., KAUFMANN H., ESCALLE J. — Résultats du traitement antibiotique de 202 cas d'endocardite infectieuse subaiguë. Arch. Mal. Cœur, 1953, **46**, 97-107.
- DORSET V. — La pénicillinothérapie de l'endocardite gonococcique. Amer. Heart J., 1949, **38**, 610-13.
- DOUMER C., LORRIAUX A., DUBRULLE P., FONTAINE. — Guérison par la Pénicilline d'une néphrite aiguë apparue au cours d'une endocardite infectieuse à évolution fatale. Bull. Soc. Méd. Nord, 1949, Séance du 27 mai.
- DOUMER C., LORRIAUX A. — La part des réactions de type allergique et des désordres du processus dit d'adaptation dans le tableau de l'endocardite subaiguë maligne abactériémique. Arch. Mal. Cœur, 1952, **45**, 699-706.
- DOUMER E., LORRIAUX A., DUBRULLE P., FONTAINE. — Un cas de greffe infectieuse sur le canal artériel persistant par Haverhillia multiformis. Bull. Soc. Méd. Nord., 1949, Séance du 25 novembre.
- DOUMER E., LORRIAUX A., BERTIN P. — Les endocardites subaiguës malignes pénicillino-résistantes. Bull. Soc. Méd. Nord, 1950, Séance du 31 mars.
- DOWLING H.F., LEPPER M., CALDWELL R.R., SPIESS H.W. — Staphylococcus endocarditis, an analysis of 25 cases treated with antibiotics, together with a review of three recent literature. Medicine, 1952, **31**, 155-76.
- DOWLING H.F., MURRAY F.J. — The incidence and cost of treatment of bacterial endocarditis. A study of all cases occurring in Metropolitan Washington in the year, 1948. Amer. J. Med. Sci., 1951, **221**, 612-18.
- DRASSDO A. — Beitrag zur Endikarditisbehandlung mit Antibiotischen Wirkstoffen unter besonderer Berücksichtigung des Aureomycins. Med. Wschr., 1952, **6**, 107-11.
- DREYFUSS P., LEBRACH G. — Cold precipitable serum globulins in subacute bacterial endocarditis. J. Lab. Clin. Med., 1952, **40**, 4, 489-97.
- DUDLEY HART F. — Brucella abortus endocarditis. Brit. Med. J., 1951, 1048.
- DUMAS A. — Endocardites infectieuses et endocardites rhumatismales. Concours Méd., 1950, **72**, 20, 1593-95.
- DUSSAILLANT G., CHAMORRO G., LAMAS D. — Endocarditis lenta. Rev. Med. Chile, 1953, **81**, 651-61.
- EGOROV V.I. — Troubles rénaux dans l'endocardite subaiguë. Klin. Med., 1952, **30**, 81.

- EMMINGER E. — Endocardite et accident. *Med. Klin. (Munich)*, 1952, **47**, 981-85.
- EOUAGNIGNON N.A. — Extraction dentaire et malade d'Osler ou relation entre l'avulsion dentaire et le déclenchement de l'endocardite infectieuse subaiguë. Thèse, Paris, 1952, 338.
- ERKKISAXEN. — Postmortem Findings in Penicillin treated subacute bacterial endocarditis. *Acta Path. Scand.*, 1949, 359.
- FABRE J. — Un nouvel antibiotique : l'Erythromycine. Son action thérapeutique dans 60 cas d'affections diverses. *Praxis*, 1953, **42**, 549-54.
- FAIRBROTHER R.W., LORD K.M. — Subacute bacterial endocarditis caused by *Str. haemolyticus* group H. *Brit. Med. J.*, 1952, **4784**, 599.
- FAIVRE G., DE REN, Mile VIDAL. — Infarctus du myocarde au cours d'une septicémie à streptocoque non hémolytique (septicémie veineuse de Vaquez et Le Comte). 1<sup>er</sup> Congrès Mondial de Cardiologie, Paris, 1950, **11**, 433-38. J.-B. Baillière, édit., Paris.
- FARILL SOLARES L. — Tratamentos odontologicas y endocarditis bacteriana subaguda. *Gac. Med. Mexico*, 1952, **82**, 195-206.
- FARMER E.D. — Streptococci of the Mouth and their relationship to subacute bacterial endocarditis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1953, **46**, 201-08.
- FELLINGER K., WEISSEL W. — Die Stellung der Milzexstirpation im Behandlungsplan der Subakuten bakteriellen Endokarditis. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, **77**, 499-502.
- FEODOROVA E.P., OSTARIUK F.E. — Pathogénie de l'infarctus du myocarde au cours de l'endocardite septique subaiguë. *Klin. Med.*, 1952, **30**, 75-77.
- FINAS M. — Deux cas d'endocardite infectieuse d'origine peu commune. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Alger*, 1950, Séance du 17 mai.
- FINLAND M. — Treatment of bacterial endocarditis; dosage of penicillin, use of other antibiotics and treatment of patients with negative blood cultures. *Circulation*, 1954, **9**, 292-99.
- Treatment of bacterial endocarditis. *New Engl. J. Med.*, 1954, **250**, 372-73 et 419-28.
- FINN J.J., KANE L.W. — Enterococcal endocarditis as a complication of urologic instrumentation. *J. Urol.*, 1952, **68**, 933-42.
- FLANDERS F., LEMUEL S., MCGEE E., SCOTT G. — Enterococcal endocarditis: report of a case treated with aureomycin. *Ann. Int. Med.*, 1952, **36**, 1323-28.
- FLEMING H.A., Mac LACHLAN E.M. — An unusual lesion of the aortic valve. *N.Y. Med. J.*, 1951, **50**, 369-72.
- FLIPPIN H.F. — Subacute bacterial endocarditis. *Penn. Med. J.*, 1953, **56**, 289-90.
- FOLEY. — In vitro resistance of the germs bacteroides to streptomycin. *Science*, 1947, **106**, 423.
- FRANCO A. — Endocardite de enterococos; a proposito de un caso de cura. *Med. contemp.*, 1952, **70**, 91-113.

- FRIEDBERG C.K. — Diseases of the heart. I vol., 1949.
- Subacute bacterial endocarditis. Revision of diagnosis criteria and therapy. J. Amer. Med. Ass., 1950, **144**, 527-34.
- Treatment of subacute bacterial endocarditis with Aureomycin. J. Amer. Med. Ass., 1952, **148**, 98-103.
- FRIEDBERG C.K., BADER M.E. — Acute staphylococcic endocarditis cured with the aid of Bacitracin. J. Amer. Med. Ass., 1951, **147**, 46-49.
- FRIEDBERG C.K. — The diagnosis and treatment subacute bacterial endocarditis. Amer. Practit., 1953, **4**, 444-47.
- The use of drugs in the treatment of bacterial endocarditis. Med. Clin. N. Amer., 1954, 385-97.
- FRITZE E. — Die Therapie der Endokarditis lenta und ihre Grundlagen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., 1952, **3**, 117-56.
- FRITZE E., NASSE E. — Ergebnisse der Behandlung der Endokarditis lenta mit Penicillin und Streptomycin. Dtsch. Med. Wschr., 1952, **77**, 745-8.
- FROMENT R. — Un impératif dans le traitement des endocardites infectieuses. J. Med. Lyon, 1947, **28**, 627-28.
- FROMENT R., BOUQUIN P. — Les endocardites ulcéro-végétantes. In Traité de Médecine, t. X, 692. Masson, éd., Paris, 1948.
- FROMENT R., MONNET P., TRAEGER J. — Grave accident thérapeutique et collapsus mortel au cours d'une endocardite infectieuse traitée à la Chloromycétine. Lyon Méd., 1950, **183**, 249-51.
- FROMENT R., GONIN, VIALLET, FRANCOIS R. — Endocardite infectieuse partiellement traitée. Evolution apyrétique avec néphrite azotémique mortelle. Aspect des lésions sigmoïdiennes en voie de cicatrisation. Lyon Méd., 1950, **183**, 313-316.
- FROMENT R., MONNET P., GONIN A., VIALLET H., TRAEGER J. — 42 cas d'endocardite infectieuse traitée par les antibiotiques. J. Méd. Lyon, 1950, **31**, 963-74.
- FRUHLING M., MINCK R. — Endocardite ulcéro-végétante (endocardite maligne) streptococcique expérimentale chez le lapin. C. R. Soc. Biol., 1953, **147**, 1294-97.
- GABELE A. — Scheinbar ausgeheilte Endokarditis lenta mit sekundärem Herztod. Z. Kreisforsch., 1950, **39**, 18-24.
- GALLAVARDIN, DUFOURT P. — Embolies de l'artère coronaire antérieure avec bradycardie à 22-28. Lyon Méd., 1913, 141.
- GARDORG O. — An unusual diptheroid streptococcus isolated from subacute bacterial endocarditis. Acta Path. Microb. Scand., 1951, **29**, 440-50.
- GEIGER A. — Experiences in the treatment of subacute bacterial endocarditis with Penicillin. Amer. Heart J., 1947, **33**, 736.
- GEIGER A.J., DURLACHER S.H. — The fate of endocardial vegetations following Penicillin treatment of bacterial endocarditis. Amer. J. Path., 1947, **23**, 1023.
- GELIN G., CANTEGRIT, TILLIER C., MARIANI. — Endocardite à pneumocoques. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1949, **65**, 794-98.

- GENKINS G., BRYER M.S. — Bacitracin nephropathy: report of a case of acute renal failure and death. J. Amer. Med. Ass., 1954, **155**, 894-97.
- GEORGIE R. — Etude clinique, biologique, thérapeutique des endocardites infectieuses à hémoculture négative. Thèse, Paris, 1952, 852.
- GERACI J.E. — Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. I. Experiences with Terramycin in the treatment of subacute bacterial endocarditis. Proc. Mayo Clin., 1952, **27**, 169-80.
- Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. II. Current trends in the treatment. Minn. Med., 1952, **35**, 861.
- GERACI J.E., MANNING P.R. — Antibiotic therapy in bacterial endocarditis. III. Penicillin and hypoallergenic Penicillins. Minn. Med., 1953, **36**, 466-70.
- GERACI J.E., MARTIN W.J. — Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. IV. Successful short-term (two weeks) combined Penicillin-Dihydrostreptomycin in therapy caused by Penicillin sensitive Streptococci. Circulation, 1953, **8**, 494-509.
- Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. V. Therapeutic considerations of Erythromycin. Proc. Mayo Clin., 1954, **29**, 105-18.
- Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VI. Subacute enterococcal endocarditis; clinical, pathologic and therapeutic consideration of 33 cases. Circulation, 1954, **10**, 173-94.
- GERECHT K. — Früh- und Spätschäden am Kreislauf bei lang andauernder Einwirkung von Hunger und Kälte. Z. Kreis-Forsch., 1949, **38**, 238.
- GERMER W.D., ZEH E., FISCHER L. — Das Elektrokardiogramm bei Endokarditis lenta. Arch. Kreis-Forsch., 1953, **19**, 69-82.
- GILMANN H., HELDT A. — Röntgenologische und elektrokardiographische Vergleichsuntersuchungen bei fortschreitender Endokarditis lenta. Med. Wschr. Stuttgart, 1953, **29-30**, 948-51.
- GILSANZ V., TAMANES C. — Endocarditis abacteriana con mielocultivo positivo para la corynebacteria. Rev. Clin. Esp., 1953, **50**, 67-69.
- GIRARD M., CAHEN P., DEVIC M. — Echec du traitement par la Pénicilline dans un cas d'endocardite infectieuse lente à hémoculture négative. Lyon Méd., 1947, **177**, 355-59.
- GIRAUD G. — Le pronostic et les bases du traitement des endocardites infectieuses subaiguës en 1953. Gaz. Hôp., 1954, **126**, 12, 319-23.
- GIRAUD G., CAZAL P., LATOUR H., LEVY A., PUECH P. — Indications de la splénectomie dans la maladie d'Osler. Arch. Mal. Cœur, 1954, **47**, 410-17.
- GIRAUD G., LATOUR H., SAL VAING, LEVY A. — Quelques aspects artériels nouveaux des maladies d'Osler traitées par les antibiotiques. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **66**, 631-37.
- GIRAUD G., CAMELIN A., GARUNG H., TAREL A. — Splénectomie pour infarctus de la rate au cours d'une maladie d'Osler. Presse Méd., 1948, **56**, 866-68.
- GIROUD P., JADIN J. — Isolement chez l'homme de syndromes infectieux allant de l'exanthème simple à l'encéphalo-myocardite, d'un agent virulent à la limite du groupe des rickettsies. Acad. Sci., 1954, Séance du 17 mai.

- GLEYES J. — Traitement de l'endocardite maligne de Jaccoud-Osler par la Pénicilline. Thèse, Paris, 1947, 180.
- GLOTZER S. — Difficulties in the diagnosis of subacute bacterial endocarditis. N.Y. St. J. Med., 1953, **53**, 2795-800.
- GLUSHIEN A.S., REITER, FISHER. — Coronary embolism and necrotizing renal papillitis. Ann. Int. Med., 1952, **36**, 679-85.
- GORLIN R., FAVOUR C.B., EMERY F.J. — Long-term follow up study of penicillin treated subacute bacterial endocarditis. New Engl. J. Med., 1950, **242**, 26, 995-1001.
- GORSKA J., PAKULA R. — Culture of microorganisms from the blood in cases of sepsis and endocarditis lenta. Pol. Tyg. lek., 1953, **8**, 1598-1601.
- GOTTSEGEN G., ROMODA T. — Hepatitis und Endokarditis lenta. Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr., 1953, **13**, 262-65.
- GOUDIE J.G., LOWTHER C.P. — Subacute bacterial endocarditis due to H. Para Influenzae and Str. Viridans. Brit. Med. J., 1951, **4900**, 217-18.
- GOWDY R.A., MARTIN S.P., KERBY G.P., SEALY W.C. — Pathogenesis of valvular endocarditis. I. Production of acute cardiac valvular lesions by a large arteriovenous shunt. II. Effects of an arteriovenous shunt on removal of bacteria from the blood stream. Arch. Surg., 1952, **65**, 271-75.
- GRANT G.H., STOTE C.L. — Rupture of the heart as a result of Br. abortus endocarditis. Brit. Med. J., 1953, **4816**, 914-16.
- GREINIER A., KIRALY J. — Splenectomy in endocarditis lenta; new contribution to the therapy of endocarditis lenta. Orv. Hetil., 1952, **93**, 424-25.
- GRIFFITH G.C., LEVINSON D.C. — Subacute bacterial endocarditis. A report of 57 patients treated with massive doses of Penicillin. Calif. Med., 1949, **71**, 403.
- Staphylococcus bacterial endocarditis. A report of 18 cases with observations in bacterial resistance. 1<sup>er</sup> Congrès Mondial de Cardiologie, Paris, 1950, **11**, 536. J.-B. Baillière, édit., Paris, 1952.
- GRIMAULT M. — Contribution à l'étude de l'endartérite infectieuse. Acad. Nat. Méd., 1952, Séance du 1<sup>er</sup> avril.
- GROGLER R. — Zür Therapie der Subakuten Endokarditis mit Aureomycin. Med. Klin., 1953, **48**, 43-46.
- GROSS H. — Terramycinbehandlung bei Endokarditis. Wien. Klin. Wschr., 1953, **65**, 307-08.
- GULOTTA G.A., PASCUCCI S.E. — Subacute bacterial endocarditis in a rheumatic colony. Bull. St Francis Sanat. card. Child., 1952, **9**, 43.
- GUMPEL F. — Mykotisches Aneurysma der Art. tib. post. als Restfokus nach Endokarditis lenta. Zbl. Chir., 1952, **77**, 408-11.
- GUSMANO G. — Rare alterazioni valvolari (a tipo abcessuale ed aneurismatico) in corso di endocardite batterica. Minerva Med., 1954, **45**, 511-17.
- HALL B. — The diagnosis of bacterial endocarditis. J. Kentucky Med. Ass., 1954, **52**, 501-504.

- HAMBURGER M., KNOWLES H.C. — Streptobacillus moniliformis infection complicated by acute bacterial endocarditis; report of a case in a physician following bite of laboratory rat. Arch. Int. Med., 1953, **92**, 216-20.
- HAMBURGER M., MUETHING D. — The in-vitro sensitivity to eight antibiotics of streptococci and staphylococci recovered from cases of bacterial endocarditis. J. Lab. Clin. Med., 1951, **37**, 60-63.
- HAMBURGER M., STEIN L. — Streptococcus viridans subacute bacterial endocarditis. J. Amer. Med. Ass., 1952, **149**, 542-45.
- HANSEN J.E., MILLER G., POLLOCK B.E. — Endocarditis due to micrococcus tetragenes. Ann. Int. Med., 1954, **40**, 1207-12.
- HANUSCH A. — Erfahrungen mit der Bromsulfaleinprobe bei extra-hepatischen Erkrankungen, insbesondere der Endokarditis lenta. Dtsch. Gesund. Wes., 1952, **7**, 349-53.
- HARRIS W.H., FISHBURN G.W. — Subacute staphylococcus aureus endocarditis: recovery following combined antibiotic therapy. Amer. Heart J., 1952, **43**, 474-78.
- HARRISON R.J., DESMOND A.M. — Mycotic aneurysm. Med. Press, 1953, **229**, 145-49.
- HARVIER P., TURIAT J., CROSNIER J. — L'endocardite maligne végétante de l'erysipelotheix rhusiopathiae. Sem. Hôp., 1954, **30**, 555-59.
- HAWE A.J., HUGUES H.M. — Bacterial endocarditis due to chromobacterium prodigiosum. Brit. Med. J., 1954, **4868**, 968-70.
- HAYNAL E., MOSONYI L. — Kombinierter Penicillin und Streptomycinbehandlung der Endokarditis lenta. Schweiz. Med. Wschr., 1952, **82**, 741-45.
- HECKLER G.B., TIKELLIS I.J. — Acquired arteriovenous fistula with subacute bacterial endocarditis and endarteritis. J. Amer. Med. Ass., 1952, **150**, 1301-04.
- HEGGER J.T. — Endocardite bactérienne subaiguë et anévrysme mycotique de l'artère poplitée. Nord. Med., 1953, **49**, 405-07.
- HEILMEYER L. — Klinische Beobachtung zur Infektbeeinflussung durch ACTH und Cortison bei Streptokokkenkrankheiten, typhus abdominalis, Tuberkulose und Hepatitis epidemica. Münch. Med. Wschr., 1954, **96**, 521-526.
- HENDLIN A.G. — Acerca de un caso de mioendocarditis gonococcica. Dia Med., 1953, **25**, 865-67.
- HENDRICH F. — Traumatic aneurysm in acute endocarditis. Lek. Listy, 1952, **7**, 332-34.
- HENNEMANN H.M., HEINRICH M.G. — Ergebnisse und Erfahrungen bei der Behandlung der Endokarditislenta unter besonderer Berücksichtigung der Fokalsanierung. Z. ges. inn. Med., 1952, **7**, 961-65.
- Die Immunbiologische Situation bei der Endokarditis lenta der Nachkriegszeit. Z. ges. inn. Med., 1952, **7**, 337-40.
- HERRELL W.E. — Antibiotic and chemiotherapeutic agents in infection of the blood stream and heart. J. Amer. Med. Ass., 1952, **150**, 1450-56.
- The diagnosis and antibiotic therapy of subacute bacterial endocarditis. J. Kentucky Med. Ass., 1954, **52**, 416-19.

- HEUCHEL G. — Niere und Sepsis lenta. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, 1953, **4**, 628-29.
- Über die Rückbildungsfähigkeit renaler Veränderungen und Symptome bei der Endokarditis lenta. *Ärzt. Wschr.*, 1952, **7**, 866-69.
- Das klinische Bild der Nierenerkrankung bei der Endokarditis lenta. *Dtsch. Gesundh. Wes.*, 1952, **7**, 334-39.
- HIGHMAN B., ALTLAND P.D. — II. Shortening acclimatization period. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, **78**, 590-93.
- HIGHMAN B., ALTLAND P.D., EAGLE H. — Experimental bacterial endocarditis in altitude rats. III. Effect of age of infection on response to Penicillin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, **81**, 135-39.
- HILDEBRAND E., PRIEST W.S. — Cardiac lesions in subacute bacterial endocarditis treated with Penicillin. Report of nine cases. *Amer. J. Clin. Path.*, 1947, **17**, 345.
- HOLLOWAY W.J., SCOTT E.G. — Enterococcal endocarditis. Report of a case successfully treated with Penicillin and Streptomycin. *Delaware St. Med. J.*, 1953, **25**, 158-60.
- HUEBER E.F., SAEXINGER H., LAVERAN, STIEBAR R. — Über die Nierenerkrankungen im Rahmen der subakuten bakteriellen Endokarditis. *Wien. Klin. Wschr.*, 1953, **65**, 905-06.
- HUEBER E.F., LAVERAN, STIEBAR R., SAEXINGER H. — Zur Behandlung der subakuten bakteriellen Endokarditis. *Wien. Klin. Wschr.*, 1953, **65**, 637-39.
- HUNTER H.T. — Speculations on the mechanism of cure of bacterial endocarditis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1950, **144**, 524-27.
- Subacute bacterial endocarditis. *Heart Bull.*, 1952, **1**, 27-29.
- Bacterial endocarditis. *Mod. Conc. Cardiovas. Dis.*, 1953, **22**, 172-3.
- JAMES T.N. — Enterococcal endocarditis. *Arch. Int. Med.*, 1952, **90**, 646-652.
- JANBON M., BERTRAND L., PUECH P. — Maladie d'Osler à hémoculture négative mortelle. Découverte de Streptocoque viridans dans les valvules aortiques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, **67**, 128-33.
- JANNEL L. — Sur une observation d'anévrysme ventriculaire oslérien sans oblitération coronarienne. Thèse, Lyon, 1949-1950.
- JANUARY L.E., THEILEN E.O. — The treatment of subacute bacterial endocarditis. *J. Iowa Med. Soc.*, 1952, **42**, 167-71.
- JEGOU L.A. — La forme à hémoculture négative de l'endocardite infectieuse subaiguë clinique et thérapeutique. Thèse, Paris, 1948, 61.
- JIMENEZ-DÍAZ C., ARONA E. — Nouvelles études sur l'endocardite maligne abactériémique et sur son étiologie. *Cardiologica*, 1950, **16**, 110-24.
- JIMENEZ-DIAZ C., ARONA E., ALES J.M. — Observations sur l'étiologie de l'endocardite subaiguë. *Cardiologica*, 1952, **21**, 687-93.
- JIMENEZ-DIAZ C., ARONA E., LOPEZ GARCIA E., MORALES PLEUEZUELO M., ALES J.M. — Endocardite abactériémique expérimentale. *Bull. Inst. Med. Res.*, 1951, **4**, 189-206.

- JOHNSON T.D., HURST J.W. — Bacterial endocarditis due to a penicillin resistant staphylococcus. Report of 2 cases successfully treated with Erythromycin, Oxytetracycline, and Streptomycin. New Engl. J. Med., 1954, **251**, 219-221.
- JONES M.E. — Subacute bacterial endocarditis of non streptococcal etiology. Amer. Heart H., 1950, **40**, 106.
- JONES M.E., DOLTON E.G. — Bacterial endocarditis after a Taussig-Blalock operation in a case of unusual pathology. Arch. Dis. Child., 1952, **27**, 157-60.
- JOUE A. — Les endocardites malignes prolongées. I vol., Masson, édit., Paris, 1936.
- KAHLER J., AICHER J. — Der Haltstreptokokkus als Erreger eurer ulzeropolypösen Endokarditis beim Menschen. Zbl. allg. Path. Anat., 1952, **88**, 312-17.
- KANE L.W., FINN J.J. — Treatment of subacute bacterial endocarditis with aureomycin and chloromycetin. New Engl. J. Med., 1951, **244**, 623.
- KAPLAN S. — L'endocardite infectieuse subaiguë cicatrisée : nouvelle entité. J. Amer. Med. Ass., 1949, **141**, 114-16.
- KATZ L.N., ELEK S.R. — Combined heparin and chemotherapy in subacute bacterial endocarditis. J. Amer. Med. Ass., 1944, **124**, 149-52.
- KAUFMANN H. — L'endocardite infectieuse à hémoculture négative. Progr. Méd., 1954, **1**, 3-7.
- KAZMEIER F. — Klinik der Endokarditis lenta. Med. Klin., 1952, **47**, 333-36.
- KEEFER C.S. — Present-day treatment of subacute bacterial endocarditis. J. Amer. Med. Ass., 1953, **152**, 1397-400.
- KELLER P. — Endokarditis lenta bei Kriegsteilnehmer und Kriegsgefangenen. Erfahrungen bei der Berteilung von Versorgungsansprüchen. Dtsch. Med. Wschr., 1953, **78**, 294-96.
- KERR A. Jr. — Rheumatic activity in bacterial endocarditis, antistreptolysin measurements. Ann. Allergy, 1953, **11**, 73-77.
- KIHN L., HANUSCH A. — Die Serumlabilitätsreaktionen bei Endokarditis lenta und rheumatica und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. Gesundh.-Wes., 1952, **7**, 344-49.
- KISS A., SLAPACK L. — Zür Klinik und Therapie der Endokarditis lenta. Ein Bericht über 96 Fälle. Wien. Z. inn. Med., 1953, **34**, 403-15.
- KÖHLMEIER W. — Pilzbefunde bei Endokarditis. Wien. Klin. Wschr., 1953, **65**, 550-51.
- Zür Kenntnis der candida Infektionen. Klin. Med., 1953, **8**, 54-61.
- KÖHLMEIER W., NIEL K. — Aktinomykose Endokarditis. Wien. Klin. Wschr., 1953, **65**, 25-28.
- KOLETSKY S. — Acquired bicuspid aortic valves with retracted horizontal raphes. Amer. J. Path., 1943, **29**, 395.
- KRAUS F.W., CASEY D.W., JOHNSON V. — The classification of non hemolytic streptococci recovered from bacteremia of dental origin. J. dent. Res., 1953, **32**, 613-22.
- KUNSTADTER R.H., Mac LEAN H., GREENGARD J. — Mycotic endocarditis due to candida albicans. J. Amer. Med. Ass., 1952, **149**, 829.

- KURZ E.R.H., GREHAN E.L., THOMSON C. — Endocardite à *Salmonella* avec échec de la streptomycine. *Ann. Int. Med.*, 1949, **31**, 497-503.
- LACHNIT V., STEINBEREITHNER K. — Subakute bakterielle Endokarditis und Niere. *Wien. Z. inn. Med.*, 1952, **33**, 41-59.
- LAHAM J., LE BOZEC J.M. — Les ondes Q3 pathologiques dans l'endocardite infectieuse subaiguë d'Osler. *Cardiologia*, 1954, **24**, 1-8.
- LAMB A. — A case of occlusion of the left coronary artery by a pediculated vegetation of the aortic valve. *Proc. N.Y. path. Soc.*, 1913.
- LANGER F. — Erfolgreiche Behandlung einer Endokarditis lenta bei offenem Ductus arteriosus mit Terramycin und ausschliessender operation. *Ther. d. Gegenw.*, 1952, **91**, 384-85.
- LANGERON J., FOUCAUD. — Endocardite et phlébite ourliennes. *Bull. Soc. Franç. Phlébol.*, 1952, Séance du 24 octobre.
- LANGERON L. — Remarques sur un cas d'endocardite chronique maligne. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, **53**, 473.
- LANGERON L., GIARD P., CROCCEL L. — Endocardite infectieuse et maladie de Bouillaud. Interréactions des deux affections. Utilité de l'électrophorèse. *Soc. Méd. Lille*, 1954, Séance du 28 avril.
- LANGERON L., LIEFOOGHE J., SAUVAGE L. — La sigmoïdite aortique maligne, forme particulière d'endocardite infectieuse, observation anatomo-clinique. *J. Sci. Méd. Lille*, 1952, **70**, 293-94.
- LASCH F., NOWAK O. — Ist die Endokarditis lenta die Folge einer primären Stoffwechselerkrankung (Dysproteinämie)? *Med. Klin.*, 1952, **47**, 69-71.
- LASKY M.A., PINCUS M.H., KATLAN N.R. — Bilateral optic neuritis following chloramphenicol therapy. *J. Amer. Med. Ass.*, 1953, **151**, 1403-04.
- LATSCHA (Mme B.), LENÈGRE J., MATHIVAT A. — Un cas d'embolie et un cas d'occlusion ostiale coronariennes au cours de l'endocardite maligne lente. *Arch. Mal. Cœur*, 1949, 729-740.
- LAZAREW M.M. — De quelques cas d'endocardite lente traitée par la Streptomycine. Thèse, Paris, 1949, 44.
- LAWES F.A., DURIE E.B. et coll. — Subacute bacterial endocarditis caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Med. J. Austral.*, 1952, **1**, 330-31.
- LEACH C.E. — FAULKNER J.M., DUNCAN C.N., Mac GINN S., PORTER R.R., WHITE P.D. — Chemiotherapy and heparin in subacute bacterial endocarditis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1941, **117**, 1345-50.
- LE BOZEC J.M. — Pronostic de l'endocardite infectieuse subaiguë traitée par les antibiotiques d'après 202 cas. Thèse, Paris, 1952.
- LECCA G.G., TOLA A. — Subacute bacterial endocarditis treated with chloramphenicol and oxytetracycline. *J. Amer. Med. Ass.*, 1953, **152**, 913-14.
- LECOMTE J., Van CAUWENBERGE H. — Les endocardites lentes. *Rev. Méd. Liège*, 1953, **8**, 590-603.
- LEGRAND, LINQUETTE, NIQUET. — Endocardite à *Streptobacillus moniliformis*. *Bull. Soc. Méd. Nord*, 1949, Séance du 25 novembre.
- LEONI S. — Su di un caso di endocardite bacterica guerita con aureomicina. *Gazz. Med. Ital.*, 1952, **111**, 118-19.

- LEVINSON D.C., GRIFFITH G.C., PEARSON H.E. — Increasing bacterial resistance to antibiotics. *Circulation*, 1950, **2**, 668-75.
- LEVRAT M., DESPIERRES G., DEVIC M., DEPIERRE A. — Endocardite infectieuse, ulcéreuse, aortique pure, guérie depuis deux ans ; souffle systolique avec frémissement sans rétrécissement aortique ; asystolie irréductible rapide. Confrontation anatomo-clinique. *Lyon Méd.*, 1950, **183**, 247-49.
- LEWIS I.C. — Bacterial endocarditis complicating septicaemia in an infant. *Arch. Dis. Child.*, 1954, **29**, 144-6.
- LIAN C., SIGUIER F., DUPERRAT B. — Lupoérythémato-viscéríte maligne avec hémocultures positives au streptocoque. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1321-29.
- LIBMAN E. — A study of the endocardial lesions of subacute bacterial endocarditis with particular reference to healing or healed lesions; with clinical notes. *Amer. J. Med. Sci.*, 1952, **13**, 544-49.
- LIBMAN E., FRIEDBERG C. — Subacute bacterial endocarditis. Oxford Univ. Press N.Y., 1943.
- LIBMANN E. — The clinical features of cases of subacute bacterial endocarditis that have spontaneously become bacteria free. *Amer. J. Med. Sci.*, 1913, **146**, 625.
- LILLEHEI C.W., WARGO J.D., HAMMERSTON R.N. — Experimental bacterial endocarditis and proliferative glomerulonephritis; description of method of production. *Dis. Chest. (Chicago)*, 1953, **24**, 421-44.
- LILLEHEI C.W., BOBB J.R.R. et coll. — Experimental production of diffuse proliferative glomerulonephritis utilizing arteriovenous fistula stress with bacteriemia. *Circulation*, 1951, **4**, 587-603.
- LILLEHEI C.W., SHAFFER J.M., SPINK W.W., BOBB J.R.R., WARGO J.D., VISSCHER M.B. — Role of cardiovascular stress in the pathogenesis of endocarditis and glomerulonephritis: observations including method of experimental production utilizing arteriovenous fistulas. *Arch. Surg.*, 1951, **63**, 421.
- LILLEHEI C.W., COHEN M., SPELLMAN M.W., HAMMERSTROM R.N. — The effect of interatrial septal defect shunts upon susceptibility to bacterial endocarditis. *Surg. Forum*, 1953, **4**, 51-59.
- LINQUETTE, BONTE G., DESRUELLES J. — Thrombose du carrefour aortique au cours de l'endocardite d'Osler. *Bull. Soc. Méd. Nord*, 1952, Séance du 30 mai.
- LITTMANN D., SCHAAF R.S. — Therapeutic experience with subacute bacterial endocarditis with special references to the failures. *New Engl. J. Med.*, 1950, **243**, 248-52.
- LOEFFLER W. — A propos des endocardites dites lentes. *Sem. Hôp.*, 1953, **28**, 3693-99.
- Endokarditis probleme. *Wien. Med. Wschr.*, 1953, **103**, 797-802.
- LOEWE L., ROSENBLATT P., GREENE H.J., RUSSELL M. — Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis: report of seven consecutive successfully treated cases. *J. Amer. Med. Ass.*, 1944, **124**, 144-49.

- LOEWE L., CANDEL S., EIBER H.B. — Therapy of subacute enterococcus (*Streptococcus faecalis*), endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 1951, **34**, 717-736.
- LOEWE L., EIBER H. — Subacute bacterial endocarditis of indetermined etiology. *Amer. Heart J.*, 1947, **34**, 349.
- LOGIE A.J., HOWDON W.M. — Acute rheumatic carditis and subacute bacterial endocarditis in pregnancy. *J. Fla. Med. Ass.*, 1954, **40**, 808-13.
- LOHLEIN M. — Über hämorrhagische Nierenaffektionen bei chronischer ulzeröser Endokarditis. *Med. Klin.*, 1910, **6**, 375-79.
- LOREDANA. — Du traitement des endocardites malignes subaiguës par la Terramycine. Thèse, Paris, 1953, 254.
- LUTENBACHER R. — La rate au cours des endocardites malignes. *Sem. Hôp.*, 1951, **27**, 418-21.
- Enclavement officiel des caillots dans les endocardites malignes. *Presse Méd.*, 1951, **59**, 957-58.
- Endocardite ulcéro-végétante neutro-aortique. Propagation inter-ventriculaire. *Presse Méd.*, 1949, **57**, 37-38.
- McCORD M.C., MOBERLY J. — Acute hypertrophic osteoarthropathy associated with subacute bacterial endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 1953, **39**, 640-43.
- McENTEGART, PORTERFIELD. — Bactériémies et avulsions dentaires. *Lancet*, 1949, **2**, 596.
- McCOY W.C., MASON J.M. — Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J. Med. Ass. Ala.*, 1951, **21**, 162-66.
- McFADZEAN A., HUANG CHI-TO. — Bacterial endocarditis due to salmonella (type Sendei) with recovery. *Arch. Int. Med.*, 1952, **90**, 858-862.
- McGEOWN M.G. — Bacterial endocarditis: an experimental study of healing. *J. Path. Bact.*, 1954, **67**, 179-86.
- McLEAN J., MEYER B.B.M., GRIFFITH J.M. — Heparin in subacute bacterial endocarditis: report of case and critical review of literature. *J. Amer. Med. Ass.*, 1941, **117**, 1870-75.
- MAILLET J. — Persistance du canal artériel et infection. *Bull. Méd.*, 1953, **67**, 551-52.
- MAIRE M. — La place de l'auréomycine dans le traitement antibiotique de l'endocardite maligne lente (maladie d'Osler). Thèse, Paris, 1952, 502.
- MAINGUET S.A.P. — Endocardite lente d'Osler et grossesse. Résultats de la pénicillinothérapie. Thèse, Paris, 1948, 33.
- MALLEN M.S., HUBE E.L., BRENES M. — Comparative study of blood cultures made from artery, vein, and bone marrow in patients with subacute bacterial endocarditis. *Amer. Heart J.*, 1947, **33**, 692.
- MANGUEL M. — Endocarditis bacteriana; su tratamiento actual. *Pren. Med. Argent.*, 1952, **39**, 1314-19.
- MARCHAL G., DUHAMEL G., Mlle MOSSÉ. — L'auréomycine et la terramycine dans le traitement actuel des endocardites subaiguës d'Osler. *Sem. Hôp.*, 1951, **27**, 3224-26.

- MARIC D. — Favourable effect of exsanguinotransfusion in a case of subacute bacterial endocarditis. Srpski. Arhiv., 1952, **80**, 864-66.
- MARTIN R., SUREAU B., VERON M. — Le traitement actuel de la maladie d'Osler par les antibiotiques. Importance de la recherche du pouvoir bactéricide. Intérêt des associations d'antibiotiques. Bull. Méd., 1953, **67**, 199-206.
- MARURI G.C., GUERRA LHABAUD A. — Endocarditis aguda de la valvula pulmonar a estreptococco anaerobico. Arch. Hosp. univ., 1953, **5**, 143-49.
- MASCHAS H. — Endocardite maligne lente résistant à la pénicilline et guérie rapidement par adjonction d'hyaluronidase. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, **67**, 1097-98.
- MASONI A. — La posizione clinica e patogenetica delle endocarditi lente abatteriche. Folia cardiologica, 1952, **11**, 533-57.
- MATLAGE W.T., HARRISSON P.E., GREENE J.P. — Neisseria flava endocarditis. Ann. Int. Med., 1950, **33**, 1494-98.
- MAYOUX R., CARRAZ M., REBATTU J.P. — Notions nouvelles sur l'étude de la résistance des germes aux antibiotiques. Rev. Lyon Méd., 1954, **3**, 791-99.
- MAZAR S.A., BROWN N. — Bicuspid aortic valves and bacterial endocarditis. N.Y. St. Med. J., 1952, **52**, 1295-98.
- MAZZEI E.S. — Algunos problemas actuales de la endocarditis bacteriana subaguda. Rev. Asoc. Med. argent., 1952, **66**, 46-49.
- MEENAN P.N., FITZBERALD O. — Endocarditis due to an unusual organism. Irish J. Med. Sci., 1952, **6**, 136-37.
- MENESES, HOYOS J. — Tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda por los antibioticos. Rev. Med. Cienc. af. (Mex), 1953, **11**, 243-51.
- MERLI A., MARIANI R. — La stenosi valvolare aortica pura isolata. Osped. maggiore, 1952, **40**, 19-27.
- MERWEILER A. — Bericht zur endokarditis lenta nach 1945 in Deutschland. Eine kritische übersicht über ein grösseres Patientengut unter verwendung mathematisch-statistischen Methoden. Dtsch. Med. Wschr., 1953, **15**, 560-65 ; **17**, 639-42 ; **18**, 665-68.
- Inaugural dissertation. Freiburg, 1952.
- METAUT-CROIX. — De la forme à hémoculture négative de l'endocardite végétante subaiguë, dite maladie de Jaccoud-Osler. Thèse, Paris, 1949, 391.
- METZGER H., BLUM A. — Endocardite infectieuse évolutive avec poussées d'ictère hémolytique guérie par l'auréomycine. Soc. Méd. Strasbourg, 1951, Séance du 6 janvier.
- MILLER G., HANSEN J., POLLOCK E. — Staphylococcus endocarditis, a report of three cured cases. Amer. Heart J., 1954, **47**, 453-61.
- MINER P.F. — Subacute bacterial endocarditis in the older patients. Northw. Med., 1954, **53**, 138-39.
- MITCHELL R.G., CLAIREAUX A.E. — Mycotic aneurysm of the abdominal aortic. Arch. Dis. Child., **27**, 147-52.

- MOELLER H.C., DORSCHIED H.O., OTTE J.H. — Zür diagnostik und Therapie der Endokarditis lenta. Z. ges. inn. Med., 1953, **8**, 782-94.
- MOISE R. — L'hippocratisme digital, signe précoce d'endocardite infectieuse. Strasbourg Méd., 1951, **2**, 477-82.
- MOKOTOFF R., BRAMS W., KATZ L.N., HOWELL K.M. — The treatment of subacute bacterial endocarditis with Penicillin. Results of 17 consecutive unselected cases. Amer. J. Med. Sci., 1946, **211**, 395.
- MONCKE. — Subacute bacterial endocarditis with unusual course. Dtsch. Med. Wschr., 1949, **74**, 1425.
- MONNET P., COUDERT J., CORNUT P., BRETTE R. — Distomatose à symptomatologie anormale ou compliquée de greffe infectieuse sur une cardiopathie ancienne ? Lyon Méd., 1950, **184**, 427-31.
- MONNET P., FROMENT R., VIALLET H. — Les réactions sérologiques de la syphilis au cours des endocardites infectieuses. Leur variabilité d'interprétation. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **66**, 1418-1423.
- MONNET P., FROMENT R., TRAEGER J. — Essai mortel de chloromycétine dans une endocardite infectieuse à entérocoques. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **66**, 1414-18.
- MOORE R.A. — The cellular mechanism of recovery after treatment with Penicillin. J. Subacute bacterial endocarditis. J. Lab. Clin. Med., 1946, **31**, 1279.
- MOREAU M., CLER, PEPIN, Mlle GOBET. — Hématome cérébral au cours d'une endocardite maligne subaiguë à entérocoques. Traitement par l'Auréomycine. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, **67**, 121-24.
- MORIN M., LAFON J., GRAVELEAU J., AICARDI J., ACAR J., LAPLANE D. — Sur deux cas d'endocardite à entérocoques. Guérison par l'association pénicilline-streptomycine après échec des bactériostatiques. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1953, **69**, 92-98.
- MORIN M., GRAVELEAU J. — Endocardites à entérocoques. Leur thérapeutique. Bull. Méd., 1953, **67**, 85-90.
- MULLER B. et coll. — Les résultats éloignés des traitements antibiotiques des endocardites infectieuses. Statistique personnelle. J. Méd. Lyon, 1949, **30**, 843-47.
- Le traitement des endocardites infectieuses. J. Méd. Lyon, 1947, **28**, 863-74.
  - Endocardite maligne subaiguë sur cœur sain. Echec de la pénicilline et de la streptomycine en injections discontinues. Guérison par la perfusion intra-veineuse de doses massives de pénicilline (40 millions d'unités par jour). Lyon Méd., 1950, **82**, 121-24.
  - Endocardite lente maligne à streptocoque viridans très résistant à la pénicilline. Négativation de l'hémoculture par l'emploi de la streptomycine. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, **63**, 883-86.
- NATHANSON M.H., LIEBHOLD R.A. — Studies relative to the chemotherapy of bacterial endocarditis. Ann. Int. Med., 1950, **33**, 1224-31.
- NATUCCI G. — Septra un tumore angiomatoso dell' endocardio. Riv. Anot. Path., 1951, **4**, 701-28.
- NAUSSAC, BLANC R., LARBRE F. — Traitement des endocardites infectieuses par l'auréomycine (à propos de 3 observations). J. Méd. Lyon, 1951, **32**, 805-09.

- NESVADBA P. — Expériences in the treatment of subacute enterococcus endocarditis. *Cardiologia*, 1951, **18**, 121.
- *Haemophilus influenzae* as a pathogenic agent in subacute bacterial endocarditis; review of antibiotic therapy. *Cas. Lek. ces.*, 1953, **92**, 181-83; 1954, **93**, 181-85.
- NEVILLE W.E., SMITH A.E. — Cure of subacute bacterial endocarditis by surgical ligation of the patent ductus arteriosus. *Ohio Med. J.*, 1952, **48**, 838-39.
- NEWMAN W., TORRES J.M., GUCK J.K. — Bacterial endocarditis. *Am. J. Med.*, 1954, **16**, 535-42.
- NIEL K. — Zur Klinik der Candida infektionen. *Klin. Med. Wien.*, 1953, **8**, 49-54.
- NOGER C. — Endocardites infectieuses aortiques primitives et abactériémiques. Thèse, Lyon, 1948.
- NUMAINVILLE L.J., SCARPELLINO C.J. — Coexistent rheumatic fever and subacute bacterial endocarditis treated with ACTH and antibiotics. *Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 468-73.
- O'HARE M.M., STEVENSON J.S. — Specific bacterial endocarditis caused by a haemolytic staphylococcus albus. *Brit. Med. J.*, 1953, **4845**, 1086-87.
- ORGAIN E.S., DONEGAN C.K. — Treatment of subacute bacterial endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 1950, **32**, 1099-1113.
- ORSINI A., TAMALET J., CHANAS P. — Septicémie mortelle à *Neisseria Catarrhalis*. *Sem. Hôp.*, 1954, **30**, 3498-99.
- PACKARD M., WECHSLER H.F. — Aneurysm of the coronary arteries. *Arch. Int. Med.*, 1929, 43.
- PANKOWSKI S.S. — Contribution à l'étude d'une symptomatologie bulbaire dans l'endocardite maligne lente. Thèse, Paris, 1952, 106.
- PARMLEY L.F., ORBISON J.A., HUGUES C.W., MATTINGLY T.W. — Acquired arteriovenous fistules complicated by endoarteritis, and endocarditis lenta due to streptococcus faecalis. *New Engl. J. Med.*, 1954, **250**, 305-09.
- PARSONS W.B., COOPER T., SCHEIFLEY C.H. — Occult subacute bacterial endocarditis, manifested by hematologic abnormalities, including pancytopenia. *Ann. Int. Med.*, 1953, **39**, 318-25.
- PAUL O., BLAND E., WHITE P. — Bacterial endocarditis. *New Engl. J. Med.*, 1947, **237**, 349.
- PEDICH W., TRAUNFELLNER Z. — Cas rares d'exitus d'endocardite lente. *Pol. Tyg. lek.*, 1954, **9**, 333-36.
- PEDOWITZ P., HELLMAN L.M. — Pregnancy and healed subacute bacterial endocarditis. *Amer. J. Obst.*, 1953, **66**, 294-301.
- PEREIRA A.T. — O comportamento das bacterias perante os antibioticos; a proposito dun caso fatal de endocardite gonococica. *Gaz. Med. port.*, 1953, **6**, 1-21.
- PERRY E., FLEMMING A., EDWARDS J.E. — Myocardial lesions in subacute bacterial endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 1952, **36**, 126-37.
- PETERSEN E.S., Mac CULLOUGH N.B., EISELE C.W., GOLDINGER J.M. — Subacute bacterial endocarditis due to streptobacillus moniliformis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1950, **144**, 621.

- PICHLER H. — Zur klinik der malignen Nachkriegsendokarditis. *Klin. Med.*, 1952, **7**, 72-83.
- PIKE R.M., SCHULZE M.L., McCULLOUGH M. — Isolation of *Mima polymorpha* from a patient with subacute bacterial endocarditis. *Amer. J. Clin. Path.*, 1951, **21**, 1094-96.
- PIKE C. — *Corynebacterium* endocarditis with report of a case due to toxigenic *corynebacterium diphtheriae*. *J. Path. Bact.*, 1951, **63**, 577-85.
- PILLSBURY P.L., FIESE M.J. — Subacute bacterial endocarditis. *Arch. Int. Med.*, 1950, **85**, 675-90.
- PEDRO PONS, QUERALTO G., FARRERAS, CISCAR. — Patologia y clínica de la endocarditis maligna lenta. Salvat, Ed., S.A., Barcelone, Buenos-Aires, 1948.
- PLAUCHU M., CAMELIN A., GARNUNG H., REBOUL E. — Etude anatomo-clinique de 8 cas d'endocardite infectieuse lente, maladie d'Osler, à hémocultures négatives, à localisation sigmoïdienne aortique pure. *J. Méd. Lyon*, 1948, **29**, 151-65.
- PLAVSIC C., DJORDJEVIC B., JOSIPOVIC V. — Artérites périphériques latentes de l'endocardite dite infectieuse subaiguë. *Sem. Hôp.*, 1953, **29**, 996-1001.
- PODIO R.R. — Endocarditis bacteriana. *Rev. Med. Cordoba*, 1952, **40**, 331-41.
- POLOWE D. — Splenectomy in treatment of proved subacute endocarditis. *Arch. Surg.*, 1939, **38**, 139.
- PONTICACCIA L. — Les « taches conjonctivales » dans les endocardites septiques, et particulièrement dans l'endocardite lente. *Minerva Med.*, 1951, **2**, 947-53.
- POULHES J., MONNIER J. — Septicopyohémie avec endocardite maligne post-abortum; consolidation après hystérectomie tardive. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obstét. Franç.*, 1952, **4**, 576-77.
- PRATSICAS A. — Contribution à l'étude des manifestations viscérales de la gonococcie (endocardite, pneumonie). *Paris, Méd.*, 1928, 1-8.
- PRESSMAN R.S., BENDER I.B. — Dental extractions and their relationship to subacute bacterial endocarditis. *J. Albert Einstein Med. Center*, 1953, **1**, 94-99.
- PREVOT A.R., SIGUIER F., ZARA M., FUNCK-BRENTANO J.L. — Maladie d'Osler à *corynebacterium liquefaciens*. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 344-49.
- PRIEST W.S., SMITH J.M., McGEE C.S. — The effect of anti-coagulants on the penicillin therapy and the pathological lesion of subacute bacterial endocarditis. *New Engl. J. Med.*, 1946, **235**, 699-704.
- RABL R., SEELEMANN M. — Entstehungsbedingungen der experimentellen Streptokokkenendokarditis. *Wirschows Arch.*, 1952, **322**, 298-310.
- RAKHLIN A.V. — Syndrome cardio-rénal dans diverses formes d'endocardites. *Klin. Med. Moskva*, 1952, **30**, 63-72.
- RANTZ L.A. — Combined antibiotic therapy in subacute bacterial endocarditis. *Stanford Med. Bull.*, 1954, **12**, 26-32.
- Endocardite à bactéroïdes traitée par la terramycine. *J. Amer. Med. Ass.*, 1951, **147**, 124.

- RATHMELL T.K., MORA G., PESSER J.G. — Mycotic aneurysm of the circle of Willis. J. Amer. Med. Ass., 1952, **150**, 555-56.
- RAVERA M. — Embolie coronarienne par endocardite bactérienne subaiguë. Minerva Med., 1952, **43**, 152-53.
- RAVINA A., PESTEL M., PONCELET P., LAPLANCHE C. — Influence défavorable de l'A.C.T.H. puis de la cortisone sur l'évolution d'une endocardite infectieuse à hémoculture négative. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1952, **68**, 814-18.
- RAVINA A. — Deux cas d'endocardite maligne lente traitée par la terramycine. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, **11-12**, 464-66.
- RAYNAL T. — Contribution à l'étude de la prophylaxie des endocardites infectieuses particulièrement de la maladie de Jaccoud-Osler. Thèse, Paris, 1952.
- L'endocardite maligne lente consécutive aux opérations de chirurgie dentaire. Rev. Stomatol., 1952, **53**, 811-19.
- RAYNAL H. — Contribution stomatologique à la prophylaxie des endocardites infectieuses. Rev. Odonto-stomatol., 1953, **9**, 5-51 ; 1952, **8**, 138-57.
- RAYNAUD R., BOURGAREL R. — Intérêt de certaines modifications humorales dans le diagnostic des cardiopathies fébriles. Algérie Méd., 1951, **55**, 817-24.
- RAYNAUD R., D'ESHOUGUES J.R. — Notions actuelles sur le diagnostic et le traitement des endocardites bactériennes subaiguës. France Méd., 1952, **15**, 5-8.
- RAYNAUD R. et coll. — Le traitement de l'endocardite bactérienne subaiguë par les antibiotiques. Presse Méd., 1952, **60**, 1143-44.
- RAYNAUD R., D'ESHOUGUES J., BERNASCONI P. — L'électrophorèse dans les endocardites infectieuses subaiguës. Sem. Hôp., 1952, **70**, 2730.
- Endocardite infectieuse subaiguë abactériémique. Intérêt du contrôle électrophorétique des protides sanguines. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **66**, 1330-40.
- La globuline  $\gamma$  dans les cardiopathies fébriles. Arch. Mal. Cœur, 1952, **45**, 881-91.
- READER G., TOMPSETT R., MODELL W. — Current developments in the treatment of bacterial endocarditis. N.Y. St. J. Med., **53**, 1869-1875.
- REAL A.P. — Técnica especial de aplicación de penicilina en las endocarditis bacterianas subagudas. Rev. Clin. Esp., 1953, **48**, 367-70.
- REED C., WELLMANN E.A. — Staphylococcal endocarditis treated with neomycin. J. Amer. Med. Ass., 1953, **152**, 702-03.
- REISSMANN G. — Die Bedeutung der Serumlabilitätsproblem für die Differentialdiagnose der Endokarditis lenta. Arztl. Wschr., 1951, **6**, 941-945.
- REMDE W. — Die Sozialärztliche Situation des Endokarditis lentakranken. Dtsch. Gesundh.Wes., 1952, **7**, 353-55.
- REVOL L. — Un cas d'endocardite infectieuse à forme hémoptoïque avec grande éosinophilie sanguine. Lyon Méd., 1951, **185**, 77-80.

- REYNOLDS R.W., LEW M.W., WEINSHEL M. — Subacute bacterial endocarditis. Report of a case with recovery from reinfection after thirty-two months. *Amer. Heart J.*, 1951, **41**, 727-32.
- ROBBINS W.C., TOMPSETT R. — Treatment of enterococcal endocarditis and bacteremia. *Amer. J. Med.*, 1951, **10**, 278-99.
- ROBICSEK F., TEMESVARI A. — Experimentelle Erzeugung von Kompensierter und mit akuter Herzinsuffizienz einhergehender Pulmonalstenose und Endokarditis. *Acta Med. Hung.* 1953, **7**, 117-28.
- RONA G., FRANK M., RALABAY L. — Nierenveränderungen bei Endokarditis lenta. *Acta morph. Hung.*, 1953, **3**, 383-401.
- ROSENBERG M. — Subacute bacterial endocarditis: report of a case of reinfection. *J. Amer. Med. Ass.*, 1948, **138**, 956.
- ROSS C.M., WHEELER J.D., HAGEMANN P.O. — *Escherichia Coli* Endocarditis. *Arch. Int. Med.*, 1952, **90**, 258-65.
- ROTH F.E., LILLEHEI C.W. — Effect of growth hormone upon body weight and incidence of bacterial endocarditis in rats exposed to hypoxia. *Circulation Research*, 1954, **2**, 209-13.
- ROTH O., CAVALLARO A.L., PARROTT R.H., CELENTANO R. — Chlor-tetracyclin in prevention of bacteremia following oral surgery, attempt to prevent subacute bacterial endocarditis in patients with heart disease. *Arch. Int. Med.*, 1950, **86**, 498-504.
- ROUBIER C., FROMENT R., PLAUCHU M. — Endocardite infectieuse subaiguë des sigmoïdes aortiques avec dilatation anévrysmales du sinus de Valsalva et abcès du myocarde. *Lyon Méd.*, 1931, 611.
- RUBENSTEIN E., AUSTIN P. — The combined use of aureomycin and terramycin in the treatment of subacute enterococcal endocarditis. *Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 922-26.
- RUFFO A., GOFFRINI P., LAN E., CASTELLI D. — L'endocardite sperimentale da fistole artero-veinose periferiche e centrali. *Minerva Chir.*, 1952, **7**, 56-67.
- SACHSE H. — Über die Serologische Diagnose bei Subakuten bakteriellen Endokarditis. *Dtsch. GesundhWes.*, 1953, **8**, 557-60.
- SAEXINGER H., LAVERAN STIELBAR R. — Sur une transformation rénale particulière dans le cadre des endocardites bactériennes aiguës. *Wien. Klin. Wschr.*, 1953, **45**, 924-25.
- SALAZAR MALLÉN M., BROSTEIN L. — L'hémoculture dans la fièvre rhumatismale et dans l'endocardite bactérienne. 1<sup>er</sup> Congrès Mondial de Cardiologie, Paris, 1950. J.B. Baillière, édit., Paris, 1952, **11**, 533-34.
- SAMUEL P. — Endocardite infectieuse subaiguë greffée sur des cardiopathies congénitales (d'après 30 cas). Thèse, Paris, 1953, 570.
- SANDOR I. — Tumor simulating endocarditis lenta; Kidney sarcoma with cardiac metastasis. *Orv. Hetil.*, 1952, **93**, 426-27.
- SANGER M.D., STEIN I. — The treatment of subacute bacterial endocarditis in a patient sensitive to aqueous procaine penicillin. *N.Y. St. Med. J.*, 1953, **53**, 1231-38.
- SANTOS A. — Sepsis endocarditica subaguda. *Med. Cirurg.*, 1953, **15**, 551-54.

- SAPHIR O. — Coronary embolism. *Amer. Heart J.*, 1932, 312.
- SAPHIR O., KATZ L., GORE I. — The myocardium in subacute bacterial endocarditis. *Circulation*, 1950, **3**, 1155-71.
- SAPHIR O., LEROY E.P. — True aneurysms of the mitral valve in subacute bacterial endocarditis. *Amer. J. Path.*, 1948, **24**, 83.
- SCHAAL K. — Endokarditislenta Rezidiv nach drei Jahren. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, **77**, 280-81.
- SCHMENGLER F.E., LOOGEN F. — Über die Endokarditis lenta als « reaktive Rétikuloze » mit besonderen Hinweis auf Veränderungen der Leber. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, **77**, 259-64.
- SCHUBACK A., SATTLER W. — Endocardite ulcéreuse produite par le bacille paradiphtérique. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1949, **74**, 552.
- SEDALLIAN P., MONNET P., VIALTEL M., MARAL R. — Statistique hospitalière d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques (Pénicilline et Streptomycine). *J. Méd. Lyon*, 1948, **28**, 453-460.
- SEDALLIAN P., MONNET P. — Résultats éloignés d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. *J. Méd. Lyon*, 1949, **29**, 581-83.
- SEDALLIAN P. et coll. — Documents relatifs au traitement de l'endocardite infectieuse par les antibiotiques (pénicilline et streptomycine). *Bull. Acad. Méd.*, 1948, **132**, 216-22.
- SEDALLIAN P., MONNET P., MARAL P. — Le traitement pénicilliné des endocardites infectieuses. *J. Méd. Lyon*, 1946, **27**, 455-62.
- SEDALLIAN P., MONNET P. — Au sujet de 25 observations d'endocardites traitées par les antibiotiques. *Arch. Mal. Cœur*, 1948, **41**, 77-85.
- SHELDON W.H., GOLDEN A. — Abscesses of the valve rings of the heart, a frequent but not well recognized complication of acute bacterial endocarditis. *Circulation*, 1951, **4**, 1-12.
- SHNIDER B.I., COTSONAS N. Jr. — Embolic mycotic aneurysms, a complication of bacterial endocarditis. *Amer. J. Med.*, 1954, **16**, 246-55.
- SIGUIER F., WELTI J.J., LEMENAGER, CHIMENES. — Maladies d'Osler à entérocoques. Leur comportement variable à l'égard des antibiotiques, importance de la recherche du pouvoir bactéricide. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, **69**, 52-56.
- SKALOVA R., FALISEVAC J. — A systemic human infection caused by erysipelotheix rhusiopathriae. *Acta Med. iugoslav.*, 1951, **5**, 238-49.
- SLATER J.L. — A recurrence of subacute bacterial endocarditis complicated by pregnancy. *Permanente Fdn. Med. Bull.*, 1951, **9**, 149-95.
- SMITH A.G. — Endocardite causée par Escherichia Coli. *New Engl. J. Med.*, 1950, **243**, 129-31.
- SMITH W.E., ROPES M.W. — Bacteroides infections. *New Engl. J. Med.*, 1945, **232**, 31.
- SOBOL H. — Subacute bacterial endocarditis in middle and later life with report of two cases. *J. Med. Soc. N.J.*, 1953, **50**, 108-11.
- SOLSONA CONILLERA J. — Insuficiencia aortica por endocarditis maligna y diverticulo aortico. *Angiologia*, 1952, **4**, 32-6.
- SORIANO M., BARCELL-GORINA A. — La chloromicetina en el tratamiento de las endocarditis malignas. *Med. Clin.*, 1954, **22**, 311-14.

- SORRELL W.B., WHITE L.V. — Acute bacterial endocarditis caused by a variant of the genus *Herellea*. *Amer. J. Clin. Path.*, 1953, **23**, 134-38.
- SPAIN D.M., KING D.W. — The effect of penicillin on the renal lesions of subacute bacterial endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 1952, **36**, 1086-89.
- SPANG K., MEIFER U. — Erfahrungen und Ergebnisse bei der Behandlung der Endokarditis lenta. *Dtsch. Arch. Clin. Med.*, 1951, **198**, 728-41.
- SPANG K., GABELE A. — L'endocardite d'après guerre, une forme spéciale d'endocardite lente. *Arch. Kreis-Forsch.*, 1950, **16**, 52.
- SPENCER A., VERA M., COZZI V., VIGOUROUX J. — Endocarditis lenta microbiana. *Rev. Med. Chile*, 1952, **80**, 363-66.
- SPIESS H.W., DOWLING H.F., LEPPER M.M., WOLFE C.R., CALWELL E.R. — Aureomycin in the treatment of bacterial endocarditis. *Arch. Int. Med.*, 1951, **87**, 65-78.
- SPRING M., WARDELL H. — Tetralogy of Fallot with subacute bacterial endocarditis; successful treatment with chloromycetin. *Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 918-22.
- STANTON A. — Meninitis and hemiplegia marking the onset of subacute bacterial endocarditis. *N.Y. St. J. Med.*, 1952, **52**, 467-68.
- STAPELTON J., HARVEY W.P., HUFNAGEL C. — Probable acute bacterial endocarditis following valve surgery. *Bull. Georgetown Univ. Med. Cent.*, 1952, **6**, 5-7.
- STEFANOVIC S. — Amélioration considérable des signes cliniques dans un cas d'endocardite infectieuse subaiguë après l'exsanguino-transfusion. *Sang*, 1950, **21**, 815-19.
- STEMBRIDGE V.A., HESTMANCK M.R., HERRMANN G.R. — Unusual musical murmurs of anterior cusp aortic regurgitation. *Amer. Heart J.*, 1954, **48**, 163-72.
- STEPAN H. — Neurologische Komplikationen bei einem Falle von subakuten bakteriellen Endokarditis. *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1954, **8**, 324-31.
- STILVAL R., ZANCHI M. — Il problema dell'insorgenza dell'endocardite in rapporto alle varie forme morbose. *Folia. cardiol.*, 1952, **11**, 155-88.
- STOCKARD J.L. — Two attacks of endocarditis caused by different microorganisms. *J. Kansas Med. Soc.*, 1952, **53**, 122-24.
- STOKES J.F., GRAY I.R., STOKES E.J. — *Actinomyces muris* endocarditis treated with chloramphenicol. *Brit. Heart J.*, **13**, 247-51.
- STRAUSZ I., VELSEI A. — The effect of antibiotics on the course of cardiac pathology in subacute bacterial endocarditis. *Orv. Hetil.*, 1954, **95**, 122-27.
- STUCKLE H. — Vergleichende Untersuchungen an chemiotherapeutisch behandelten und unbehandelten Fällen von Endokarditis ulcerosa lenta. *Z. Kreis-Forsch.*, 1949, **38**, 214.
- SUSSMAN I., PRICE O. — Right-sided endocarditis on a patent foramen ovale associated with periarteritis nodosa. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 612-17.
- TANG W. — Recherches concernant l'action de la pénicilline sur le germe pathologique des valvules cardiaques au cours de la pénicillinothérapie de l'endocardite lente. *Z. ges. inn. Med.*, 1950, **5**, 230-35.

- TANIGUCHI T., MURPHY F.D. — Endocardite par le bacillus proteus. J. Amer. Med. Ass., 1950, **143**, 427-28.
- TAREL A. — De la splénectomie dans la maladie d'Osler et spécialement dans l'infarctus de la rate. Thèse, Lyon, 1948.
- TEMESVARI A. — Mykotikus aneurysma operál esete. Orv. Hetil., 1953, **94**, 636-37.
- TENCZAR F.J., JOHANSMANN R.J., KAUFMAN J. — Rupture d'anévrysmes congénitaux de l'aorte : observation d'un cas avec endocardite microbienne causée par Hemophilus parainfluenzae. Arch. Path., 1951, **52**, 552-60.
- THILL C., MAYER O. — Experiences with penicillin and dicoumarol in the treatment of subacute bacterial endocarditis. Amer. J. Med. Sci., 1947, **213**, 300.
- THOENIES H., KRUGER R. — Die Penicillinbehandlung der subakuten bakteriellen Endokarditis und das Endokarditis lenta, Problem. Z. Arztl. Fortbild., 1952, **46**, 486-98.
- THOENIES H., KRUGER R. — Zür. Penicillin behandlung der subakuten bakteriellen Endokarditis. Arztl. Wschr., 1952, **7**, 839-43.
- THOMAS A.M. — Acute infective Endocarditis caused by salmonella Dublin. Arch. Path., 1952, **53**, 408-18.
- TORRES A.M. — Tratamento da endocardite bacteriana. Impr. Med., 1951, **27**, 29-38.
- TORRES PEREIRA A. — Problemas bacteriologicos e terapeuticos nas endocardites subagudas. Segundo curso de cardiologia Lisbonne, 201-24, sous la direction d'E. Coelho. 1 vol. Edit. Imprensa Medica, Lisbonne, 1954.
- TRIAS DE BES L., GRAS RIVIERA J., FOZ TENA A. — Estudio differential entre las endocarditis lentas bacteriemias y las nobacteriemias. Las alteraciones plasmaticas. Rev. Clin. Esp., 1946, **22**, 6-14.
- TRIAS DE BES L. — Le pronostic immédiat et tardif du traitement de l'endocardite lente. Revue de nos cas personnels. Rev. Esp. Cardiol., 1951, **5**, 442-54.
- Endocarditis agudas y subagudas. 2e Congreso Nacional de Cardiologia, Barcelone, 1947.
- URBAN J., VOJTISEK V. — Anévrysme mycotique. Čas. Lek. ces., 1953, **92**, 1167-71.
- VANCE G.A. — Subacute bacterial endocarditis. Amer. Practít., 1953, **4**, 312-19.
- VARTIO T. — Endocarditis dextra. Duodecim, 1952, **68**, 535-41.
- VIAR J. — Les endocardites subaiguës. Rev. Clin. Esp., 1950, **36**, 124-27.
- VICIU E., ILIESCU M. — The function of the defense mechanism of the reticuloendothelial system in endocarditis lenta. Cardiologia, 1950, **16**, 179.
- VILLAREAL H., SOKOLOFF L. — The occurrence of renal insufficiency in subacute bacterial endocarditis. Amer. J. Med. Sci., 1950, **220**, 655-661.

- VON ALBERTINI A., STAEHELIN A. — Über die Beziehung der Verkalkten Knopflochstenose zur Endokarditis. *Cardiologia*, 1951, **28**, 129-55.
- VON ALBERTINI A. — Relation entre les sténoses valvulaires calcifiées et les endocardites. *Rev. Méd. Liège*, 1950, **5**, 637-38.
- VON BOECKH P. — Über den Einfluss von Pyrazolen auf den Penicillinblutspiegel dargestellt an Hand Klinischer Untersuchungen. *Ther. Umsch.*, 1952, **9**, 93-96.
- WAISBREN B.A., MASTINGS E.V. — Bacterial endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch. Path.*, 1953, **55**, 218-22.
- WALKER R. — Coronary embolism and coronary occlusion in bacterial endocarditis. *Brit. Heart J.*, 1952, **14**, 144-46.
- WALL N.M., HOBBS R.T. — Acute ulcerative endocarditis with septicemia due to salmonella cholerae suis. *Penn. Med. J.*, 1953, **56**, 892-94.
- WALLACE C.S. — Bacterial endocarditis with emphasis on the escherichia-aerobacter group as a causative agent; report of a fatal case. *Ann. Int. Med.*, 1951, **34**, 1463-72.
- WALLACH R., POMERANTZ N. — Streptomycin in the treatment of subacute bacterial endocarditis. Review of the literature and report of a case caused by bacteroides. *New Engl. J. Med.*, 1949, **241**, 690-95.
- WALLACH R., POMERANTZ N. — Combined antibiotic therapy. *Arch. Int. Med.*, 1951, **88**, 840-46.
- WELTI J.J., LUMBROSO, LELIEVRE. — Communication interventriculaire haute avec dextroposition aortique légère et insuffisance aortique, greffe endocarditique, mort par insuffisance cardiaque. *Arch. Mal. Cœur*, 1952, **45**, 759-62.
- WHIPPLE R.L. — The cure of a patient with a very resistant streptococcus viridans endocarditis with massive penicillin therapy (average daily dose of eighty-six millions units). *Am. Heart J.*, 1951, **42**, 414-20.
- Subacute bacterial endocarditis presenting as a subarachnoid hemorrhage. Report of a case with recovery. *Ann. Int. Med.*, 1951, **35**, 1351-58.
- WHITAKER W. — Subacute bacterial endocarditis by intermittent complete heart block and Stokes-Adams attacks. *Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 904-10.
- WIEDING H. — Verschiebungen der Serumeiweissfraktionen bei der Endokarditis lenta. *Dtsch. GesundhWes.*, 1952, **7**, 340-43.
- WILCOX L.D., FISHER J.H. — Mycotic aneurysm of abdominal aorta complicating subacute bacterial endocarditis. *Canad. Med. Ass. J.*, 1953, **68**, 217-20.
- WILCOX P.H. — La streptomycine dans l'endocardite bactérienne subaiguë. *Lancet*, 1950, **259**, 288-90.
- WINCHELL P. — Infections endocarditis as a result of contamination during cardiac catheterization. *New Engl. J. Med.*, 1953, **248**, 245-46.

- WOLLHEIM E., KLEINFELDER H. — Du traitement par la streptomycine de l'endocardite lente. Dtsch. Med. Wschr., 1950, **75**, 1121-24.
- WYMAN S.W., BAKER M.P., FENNELL R.H. — Clinico-pathological conference in differential diagnosis of subacute bacterial endocarditis in coronary disease with from congestive heart failure. New Engl. J. Med., 1953, **249**, 198-203.
- ZENDEL J.F., LUBART A. — Diphteroid subacute bacterial endocarditis successfully treated with bacitracin. Arch. Int. Med., 1952, **90**, 562-68.
- ZIMMERMAN L.E. — Candida and aspergillus endocarditis with comments on the role of antibiotics in dissemination of fungus disease. Arch. Path., 1950, **50**, 591.
- ZWEIFLER B., SAR E., FEDER I. — Subacute bacterial endocarditis due to streptococcus foecalis. Ann. Int. Med., 1951, **34**, 217-23.
-

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION .....                                                                                            | 13  |
| MATÉRIEL D'ÉTUDE .....                                                                                        | 15  |
| CHAPITRE PREMIER. — Résultats globaux du traitement des endocardites infectieuses par les antibiotiques ..... | 17  |
| CHAPITRE II. — Modes évolutifs des endocardites infectieuses traitées, étude clinique et anatomique .....     | 21  |
| A. — Evolution du processus infectieux septicémique .....                                                     | 22  |
| B. — Evolution des signes et complications chez les malades traités .....                                     | 34  |
| I. - Signes et complications cardiaques .....                                                                 | 35  |
| 1° Le comportement des signes valvulaires .....                                                               | 35  |
| 2° L'évolution anatomo-clinique de l'insuffisance cardiaque .....                                             | 39  |
| 3° L'évolution anatomo-clinique des autres complications cardiaques .....                                     | 62  |
| 4° L'étude anatomo-pathologique des lésions endocardiques et sous-endocardiques .....                         | 69  |
| II. - Les embolies et les anévrysmes mycotiques .....                                                         | 88  |
| III. - L'évolution des signes et complications rénales .....                                                  | 93  |
| IV. - L'évolution des autres signes et complications .....                                                    | 99  |
| V. - La mort subite .....                                                                                     | 108 |
| C. — L'avenir des sujets guéris .....                                                                         | 110 |
| I. - Les séquelles .....                                                                                      | 110 |
| II. - Les réinfections ou récidives .....                                                                     | 112 |
| III. - L'évolution rhumatismale .....                                                                         | 116 |

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE III. — Indications thérapeutiques .....                                             | 121 |
| A. — Dans quelles conditions doit-on commencer le traitement ? .....                         | 122 |
| B. — Les bases théoriques de l'action des antibiotiques dans l'endocardite infectieuse ..... | 139 |
| C. — L'arsenal thérapeutique. Posologie. Surveillance .....                                  | 144 |
| D. — Conduite pratique du traitement du syndrome infectieux et des complications .....       | 171 |
| E. — Traitement prophylactique .....                                                         | 222 |
| ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC .....                                                                  | 227 |
| CONCLUSIONS .....                                                                            | 235 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                          | 241 |

---



